



Mezenkimal Kök Hücreler: Tarihçe, Karakteristik Özellikler ve Tedavi Edici Kullanımlarına İlişkin Genel Bir Bakış

Mesenchymal Stem Cells: History, Characteristics and an Overview of Their Therapeutic Administration

© Başak Aru, © Gizem Gürel, © Gülderen Yanıkkaya Demirel

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf: Aru B, Gürel G, Yanıkkaya Demirel G. Mesenchymal Stem Cells: History, Characteristics and an Overview of Their Therapeutic Administration. Turk J Immunol 2022;10(2):56-68

Geliş Tarihi: 31.03.2022

Kabul Tarihi: 11.06.2022

Sorumlu Yazar: Gülderen Yanıkkaya Demirel, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 578 00 00 **E-posta:** gulderen.ydemirel@yeditepe.edu.tr **ORCID:** orcid.org/0000-0001-5775-491X

Öz

Mezenkimal kök hücreler, *in vitro* koşullarda multipotent farklılaşma kapasitesine ve yapışan kültür oluşturma yeteneğine sahip, kemik iliği, yağ ve umbilikal kordon olmak üzere farklı kaynaklardan izole edilen heterojen, hematopoietik olmayan fibroblast benzeri hücrelerin bir alt grubudur. İlk kez tanımlandıkları 1960'lı yılların sonlarından beri araştırmacıların ilgisini çeken bu multipotent hücreler, doku yenilenmesine yapısal olarak katkı sağlamalarının yanı sıra ve bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşerek bağışıklık yanıtlarını düzenleyebilir, immün baskılanma ve toleransı teşvik edebilirler. Tüm bu özelliklerine ek olarak kolay erişilebilir olmaları, hücre kültürü ortamında hızlı ve kolay bir şekilde çoğaltılabilmeleri ve yetişkin dokulardan elde edilebilmeleri nedeniyle üretimleri önünde etik engellerin bulunmaması, mezenkimal kök hücrelerini günümüzde rejeneratif tıp alanında en yaygın kullanılan hücre tiplerinden biri haline getirmiştir. Ancak bu hücrelerin klinikte yaygın kullanımlarının önünde heterojenitelerinin yol açtığı varyasyonlar başta olmak üzere çeşitli engeller bulunmaktadır. Bu derleme, mezenkimal kök hücrelerinin tarihçesine ve genel özelliklerine ek olarak bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine ve terapötik kullanımlarına odaklanırken, bu hücrelerin klinikte kullanımlarındaki potansiyel tehlikeleri tartışmakta, ayrıca mezenkimal kök hücrelerin klinik uygulamalardaki tedavi edici etkinliklerini gösterdikleri temel mekanizmalara bağlı olarak yeni bir isimlendirme önerisi (tıbbi sinyalizasyon hücreleri) de sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal kök hücreler, hücre karakterizasyon, immün düzenleme, hücre tedavisi

Abstract

Mesenchymal stem cells are a subgroup of heterogeneous, non-hematopoietic fibroblast like cells that can be isolated from various tissues including bone marrow, adipose tissue and umbilical cord; and characterized by their multipotent differentiation capacities in addition to being adherent under standard cell culture applications. As these multipotent cells can contribute to tissue regeneration, can modulate immune responses and promote immune tolerance and immune suppression by interacting with immune system cells; these cells attracted researchers' attention since the beginning of late 1960s when they have been first identified. Moreover, mesenchymal stem cells have become one of the most widely used cell types in the field of regenerative medicine today, as they are easily accessible, can be propagated quickly *in vitro*, and there are no ethical concern against their isolation as they are derived from adult tissues. However, there are various obstacles against their usage in the clinical practice, especially due the variations as a consequence of their heterogeneity. This review focuses on the history and general characteristics of mesenchymal stem cells, their impact on the immune system and their therapeutic use, while discussing the potential dangers regarding their use in clinical practice; in addition, it also offers a new nomenclature (medicinal signalling cells) based on the cellular mechanisms by which mesenchymal stem cells exert their therapeutic efficacy.

Keywords: Mesenchymal stem cells, cellular characterization, immune regulation, cellular therapy

Giriş

Kök Hücre Kavramının Ortaya Çıkışı

Darwinist bir zooloji profesörü olan Ernst Haeckel (1834-1919), *Natürliche Schöpfungsgeschichte*'de (1868) yayımlanmış derslerinde, çok hücreli organizmaların filogenetik ataları olduklarına inandığı tek hücrelilerden ya da protozoalardan “Stammzell” (İng; stem cell) olarak bahsetmiştir (1). Haeckel'e göre bu kök hücreler, onun “Moneren” olarak adlandırdığı, küçük mukus ya da protein kitleleri olan en primitif hayat formlarından köken almaktaydı. 1877 yılında kök hücre konseptini, “Stamzelle” ya da “Cytula” haline getirerek bu isimleri, döllenmiş yumurta hücresi şeklinde kullandı. Bu tanımı “Kök hücre adını kullanmak benim için en doğrusu, çünkü diğer tüm hücreler ondan köken alıyorlar ve edebi yönden ‘kök ebeveynler’ sayısız hücre jenerasyonundan sonra çok hücreli organizmayı oluşturuyor” şeklinde açıkladı. Haeckel için döllenmiş yumurta morfolojik, kimyasal ve fizyolojik olarak orijinal yumurta hücresinden çok daha farklı olduğu için, yeni bir tanımlamaya gereksinim vardı (1).

1879 yılında Haeckel'in öğrencisi Oscar Hertwig, deniz kestaneleri üzerinde yaptığı çalışmalarda döllenmenin bir yumurta hücresi ile bir spermatozoonun nükleusunun birleşmesi olduğunu gösterdi. Haeckel'in ifade ettiği kök hücre, “yarı anne ve yarı baba kökenli olduğu için, artık bu kök hücreden gelişen çocuğun iki ebeveynin de bireysel özelliklerini taşımasına şaşırılmamalı” idi, bu nedenle Haeckel için kök hücre gelecekte doğacak çocuğu ifade etmekteydi (1). Haeckel'in bu yeni terimi metaforik dile yerleşti; 1850'den beri vücut hücrelerini bir eyaleti oluşturan yurttaşlar (cell state- Zellenstaat) ile kıyaslanmış olan Rudolf Virchow'un da kısmi etkisi ile hücrelerden bireyler gibi bahsetmek alışılmış bir hale geldi (2).

Virchow ile tıp eğitimi almış Haeckel de insan vücudunu hücrelerin bir birleşimi olarak tanımladı, ancak daha hiyerarşik ve merkezi bir yol izledi. Buradan da anlaşıldığı üzere bu tarz metaforlara bilimsel yazılarda da yer verilmektedir. Metaforlar bilim insanlarının üzerlerinde araştırma yapacakları yeni konuların oluşturulmasına yardımcı olurlar. Burada da, Haeckel tarafından bahsi geçen bu “kök hücreler” kısa zamanda diğer zoolog ve anatomistlerin çalışmalarında kendilerine yer buldu (1).

1890'ların başında “kök hücre” terimi, August Weismann'ın embriyoloji çalışmalarında “germ plazma”nın devamlılığı olarak ifade edildi. Embriyonik gelişimin en erken fazında primordiyal germ hücrelerinden ayrılan bu “germ plazma”nın (Keimplasm) yumurta ve spermden gelen kalıtsal özellikleri bir nesilden diğer nesile aktardığı düşünüldü (3).

1892 yılında kabuklu böcek “Cyclops'un” embriyonik gelişimi üzerine çalışmalarını sürdüren Valentin Haecker, gastrulasyon safhasını takip eden süreçte internalize olan büyük bir hücre tespit etti (4). Kök hücre olarak isimlendirdiği bu hücre asimetric bölünme geçirmekte, meydana getirdiği hücrelerin birinden mezoderm gelişirken diğeri ise germ hücrelerini oluşturmaktaydı. Yine bu çalışmada Haeckel kök hücreleri daha sonra oositlerin ve gonadların oluşacağı hücreler olarak nitelendirmekteydi, dolayısıyla bu dönemde kök hücre terimi günümüzdeki germ dizisi, primordiyal germ hücreleri ve germ dizisi kök hücreleri yerine kullanıldı. Aynı yılda bu terim, *Ascaris megalcephala* embriyosu ile çalışan Theodor Boveri tarafından “çeşitli primordiyal somatik hücrelerin köken aldığı, primordiyal germ hücresini oluşturan döllenmiş yumurta” olarak da kullanıldı. Boveri için ilk nesildeki bir hücre ikiye bölündüğünde bir tanesi “kök hücre” özelliğini korurken diğeri somatik hücrelerin öncülü oluyordu. Beş bölünmeden sonra, embriyo 32 hücre safhasındayken, kök hücre farklılaşarak germ hücrelerini meydana getiriyordu. Boveri'nin tanımı ve ufak eklemelerle birlikte pek çok çizimi çeşitli yayınlarda ve erken embriyonik gelişimin anlatıldığı kitaplarda yer aldı (4).

Kök hücre konsepti zamanla embriyoloji ve sitoloji alanlarına, anlamında meydana gelen çeşitli farklılıklar ile yerleşti. Boveri tarafından yapılan kök hücre karakterizasyonuna göre bu hücreler kendilerini yenileme özelliğine sahip olmalıydı ve de belirli somatik ya da germ hücrelerine farklılaşabilenlerdi (1).

Kök hücreler, embriyolojiden farklı alanlarda çalışan araştırmacıların da ilgisini çekmiştir. Örneğin; Berlin'deki Virchow's Pathological Institute'da eritrositlerin oluşumu üzerine amfibilerle çalışmalar yapan Artur Pappenheim, eritrosit ve lökositlerin öncüllerini “kök hücre” olarak adlandırdı (4). Pappenheim “kök hücre” ya da “ana hücre”lerin (Mutterzellen) bilincindeydi, ayrıca onların yumurta ya da folikül hücrelerine; spermatoblastlara ya da spermatogoniaya; sensör hücrelere ya da duyu organlarını destekleyici hücrelere; ganglion hücrelerine ya da nöroglia ve konnektif dokunun çeşitli hücrelerine farklılaştıklarını belirtti (1). Pappenheim, daha sonraları lösemnin farklı türleri ile yaptığı çalışmalarda miyelositler ve lenfositlerin aynı “lenfomiyeloblast multipotent kök hücrelerden köken aldığı” ifade etti.

Moskova Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Enstitüsü'nde çalışmalarını sürdüren Wera Dantschakoff tavuk embriyosunda kan oluşumunu inceledi ve “lenfosit”lerin, eritrositlerin ve granüllü lökositlerin kök hücreleri olduğunu ileri sürdü (1). St. Petersburg'lu histolog Alexander Maximow, 1909 yılında Berlin Hematoloji Derneği'ndeki konuşmasında, memelilerde hem embriyonik gelişim hem de yetişkin yaşamları süresince tüm kan

hücrelerinin “genel kök hücre” olan “lenfosit”lerden köken aldığından bahsetti (5). Sonuç olarak, bu üç araştırmacı da kan hücrelerinin tek bir “hematopoietik kök hücre”den köken aldığı konusunda fikir birliğine vardılar. Bu görüşün diğer bir destekçisi ise, 1868 yılında insanlar ve diğer memelilerde kemik iliğinin, kan hücrelerinin oluşumunun gerçekleştiği bölge olduğunu gösteren patoloji profesörü Ernst Neumann idi (6). Neumann, daha sonra kurbağalar üzerinde yaptığı çalışmalarda kemik iliğinde bulunan “lenfositlerin” eritrositlerin, granülositlerin ve dolaşımdaki lenfositlerin öncülleri olduğunu iddia etti (1). Bu bakış açısı, Paul Erlich’in dualist doktrini ile zıt düştü, zira Erlich’e göre lenfositler ve granülositler morfolojik olarak farklı öncüllerden farklı organlarda meydana gelmektedir: Lenfositler lenf nodları ve dalakta, granülositler ise kemik iliğinde gelişmektedir. 1912 yılında Neumann, “Bir gün Robert Koch’un bakteriler ile yaptığı gibi kan hücrelerini kültür ortamında yetiştirmek mümkün olursa, bu iki farklı görüşün uzlaşmaya varabileceğini” ifade etti (1).

Mezenkimal Kök Hücreler: Tarihçe

Mezenkimal kök hücre (MKH) kavramı, heterotopik anatomik bölgelere yapılan kemik iliği transplantasyonunu takiben *de novo* kemik ve ilik oluşumunun gözlemlendiği klasik deneylere uzanmaktadır (7). Ancak bu çalışmalarda tamamen kemikten arındırılmış kemik iliği kullanılması sebebiyle hangi hücre tipinin farklılaşmış kemik hücrelerinin öncülü olduğu tespit edilememiştir. 1960 ve 1970 yıllarında yapılan çalışmalar, kemik iliği hücrelerinin heterotopik transplantasyonlarının gösterdiği osteojenik potansiyelin, kemik iliğinde az miktarda bulunan bir hücre popülasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiş, ancak kesin bir tanımlama yapılamamıştır (7).

Kemik iliğindeki stromal fraksiyonda kök hücrelerin varlığı ve farelerde transplantasyonu takiben kemik ve kemik iliği mikroçevresi oluşturabildikleri ilk kez Friedenstein tarafından kanıtlandı. Hematopoietik kök hücrelerin tanımlanmasından kısa süre sonra Friedenstein ve ark. (8), kobaylarda heterotopik transplantasyonu takip eden süre içinde kemik iliği stromasının farklı dokulara ait hücreleri meydana getirdiğini tespit etti. Bu çalışmaya göre kemik hücreleri, yüzeye tutunma özelliğine sahip olmayan hematopoietik hücrelerle birlikte az miktarda yüzeye tutunabilen hücreler içermektedir. Bu hücreler, kültür ortamında fibroblast benzeri görüntüleri ile ayrılmaktaydılar. Yine bu çalışma, kemik iliği süspanسیونlarının kültür plaklarına ekildiklerinde birkaç gün içinde tek bir hücreden farklı koloniler meydana getirebildiklerini de kanıtladı, bu kolonilerden bazılarının kırıldak ya da kemik dokularını oluşturabilmekteydi (9). Daha sonrasında yapılan çalışmalarda bu öncüllerin, *in vitro* koşullar altında yüzeylere tutunabilmeleri sayesinde seçilip laboratuvar koşullarında çoğaltılabilen fibroblast benzeri

hücrelerin bir alt sınıfı olduğu gösterilerek, “CFU-F” (Colony Forming Unit - fibroblast) olarak isimlendirildiler (7). Bu hücrelerin osteoblastlara, kondrositlere ve adipositlere farklılaşabildikleri gösterildi ve bu hücreler, Friedenstein ve Owen (10) tarafından osteojenik kök hücre ya da kemik iliği stromal hücresi olarak isimlendirildi (11).

MKH terimi ilk kez 1991 yılında Arnold Caplan tarafından kullanıldı. Caplan kemik-kıkırdak dönüşümlerine MKH’lerin aracılık ettiğini ve çevresel koşulların MKH farklılaşmasının indüklenmesi açısından kritik öneme sahip olduğunu kanıtladı (12). Laboratuvar şartlarındaki bu farklılaşma ve çoğalma kapasiteleri, kendisinden farklı hücreleri meydana getirebilme ('multipotency') ve kendini yenileyebilme ('self-renewal') gibi “kök hücre” kavramının özelliklerini işaret etmekteydi (Şekil 1).

Mezenkimal Kök Hücrelerin Karakterizasyonu ve Belirteçleri

Uluslararası Hücre Tedavisi Derneği ('The International Society for Cell Therapy') tarafından bu hücrelerin karakterize edilmelerine yönelik üç kriter belirlendi: 1. standart kültür yüzeylerine tutunabilmek, 2. CD73, CD90 ve CD105 yüzey moleküllerini ifade ederken tespit edilebilir seviyede HLA-DR taşımak ve hematopoietik ve endotelial belirteçler CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79a yüzey moleküllerinden yoksun olmak, 3. osteojenik, adipojenik ve kondrojenik farklılaşma kapasitelerine sahip olmak (14,15). Ancak izole edilen ve kültürlenmiş hücrelerde, hücrelerin sahip olduğu yüzey belirteçlerinin bazılarının kültür ortamına ekim sonrası kaybolabileceği, buna karşılık çoğalma süresince yeni yüzey belirteçlerinin kazanılabileceği tespit edildi. Örneğin; 2002 yılında kemik iliği MKH’leri ile yapılan bir çalışmada hücrelerin izolasyonu takiben HLA-DR ifadesine sahip oldukları, ancak hücre kültüründe bu yüzey belirteçini kaybettikleri raporlandı (16). İnsan yağ dokusu kökenli MKH’lerin kullanıldığı iki ayrı çalışmada ise kısa dönemli kültürlerin CD34 ifade ettiği belirtildi (17,18). Dolayısıyla farklı kaynaklardan izole edilen MKH’ler belirli ortak özellikler taşısalar da, elde edildikleri kökenler itibarıyla yüzey belirteç ifadeleri, salgıladıkları sitokinlerin profilleri ve fonksiyonel özellikleri arasında önemli farklar bulunabilir (19). Örneğin, kemik iliği kökenli MKH’ler en yüksek oranda anjiyogenik interlökin (IL)-8 ve vasküler büyüme faktörü üreten, ayrıca hem kontak-aracılı hem de parakrin olarak en yüksek bağışıklık baskılayıcı etkinliğe sahip hücrelerken adipoz doku kökenli MKH’lerin yüksek seviyede enflamatuvar sitokin IL-6 salgıladığı tespit edildi. Kemik iliği kökenli MKH’ler ile göbek kordonu kökenli MKH’lerin karşılaştırıldığı bir diğer çalışma ise göbek kordonu kökenli MKH’lerin görece düşük immünojenisitetleri ve yüksek bağışıklık sistemini baskılayıcı aktivitelerini işaret etmektedir (20).

Kendini yenileyebilme özelliği, hücrenin farklılaşmamış “kök” halini korumasını sağlayan biyolojik yollar ve mekanizmaları ifade etmektedir. MKH’ler de dahil olmak üzere kök hücrelerin bu özelliklerini korumalarını sağlayan moleküler yollara yönelik pek çok çalışma olup MKH’lerin “kök hücre” özelliklerini korumalarında lösemi inhibisyon faktörü (LIF), fibroblast büyüme faktörleri (FGFler), memelilerdeki *Drosophila wingless* homologları (Wntler) ve çeşitli sitokinlerin işlevsel oldukları belirtilmiştir (21-24). Bir pleiotropik sitokin olan LIF, MKH’lerin ve diğer kök hücrelerin “kök” halini korumalarına yardımcı olurken osteojenik diziye özgü aktiviteleri de düzenlemektedir (25). FGF2’nin MKH’lerin kültürdeki canlılık sürelerini uzattığı ve kök hücre özelliklerini koruduğu bilinmektedir (26). Yapılan bir diğer çalışmaya göre, Wnt’ler hematopoietik, nöral, intestinal ve deri kök hücrelerinde olduğu gibi MKH’lerin de korunumlarında işlevseldir (27). Farklı memeli türlerinden elde edilen MKH’lerin aynı zamanda embriyonik kök hücreler tarafından da ifade edilen *OCT-4*, *SOX-2* ve *REX-1* genlerini de eksprese ettiği bilinmektedir (28). Sahip oldukları tüm bu özellikler göz önüne alındığında, insanlardan elde edilen, kendilerini yenileme ve farklılaşma kapasiteleri kanıtlanmış olan MKH’ler “kök hücre” olarak kabul edilmektedir (29). Farklı kaynaklardan izole edilen MKH’lerin karşılaştırmalı özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur.

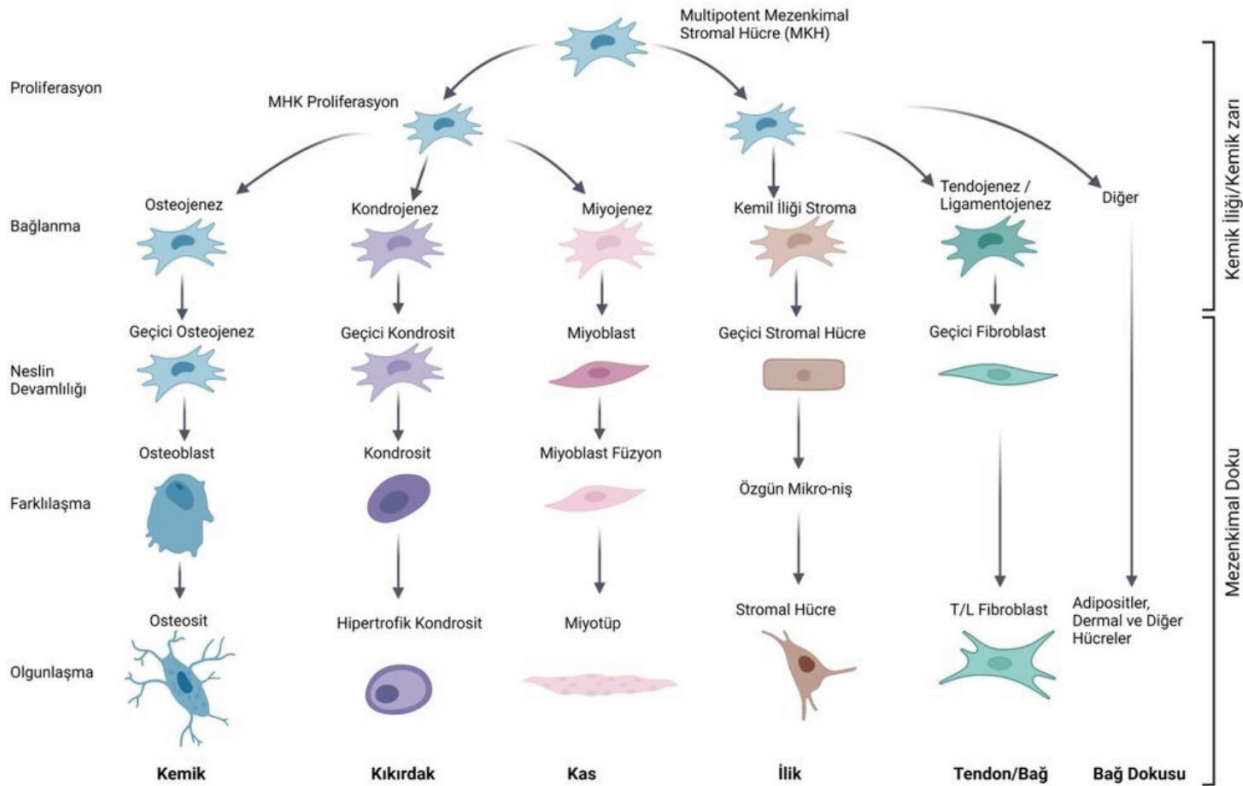
Mezenkimal Kök Hücrelerde Farklılaşmanın Düzenlenmesi

MKH’lerin osteoblastik, adipositik ve kondrositik dizileri oluşturmada diziye özgü genlerin ifadeleri ve aktivitelerinin düzenlenmeleri, çeşitli hormonlar ve faktörleri kapsayan mikro-çevresel şartlar ile olmaktadır.

Osteojenik Farklılaşma

Kemik morfojenik protein ailesi (bone morphogenic protein - BMPler), özellikle BMP-2 VE BMP-6, MKH’lerde osteojenezi uyarmaktadır. BMP-2, RUNX ailesi transkripsiyon faktörü 2 (RUNX Family Transcription Factor 2- RUNX2) asetilasyonunu sağlar ve SMURF1, SMURF2 ile E3 übikitin ligazlarca RUNX2 degradasyonu sağlanır (30). Enflamasyon aracılı kemik yıkımında işlevsel olan sitokin tümör nekroz faktörü- α (tumor necrosis factor- α - TNF- α) da SMURF1 ve SMURF2 degradasyonunu artırarak RUNX2 protein seviyesini baskılar. RUNX2 osteojenezi düzenleyen ana faktör olup aynı zamanda hipertrofik kırık oluşumunda da önemli bir role sahiptir (31-33).

İskelet oluşumunun erken safhalarında RUNX2 ifadesi, MKH bakımından zengin olduğu bölgelerde başlar (34). RUNX2 ile pek çok transkripsiyon faktörü hücrelerin kondrojenik ya da osteojenik dizilere farklılaşmalarını kontrol eder. Osteoblastlar için bu kontrol, osteokondroprogenitör



Şekil 1. Mezenkimal kök hücrelerin farklı terminal farklılaşmış hücresel fenotiplere dönüşüm süreçlerini gösterir şema. Singer ve Caplan’ın 2011 tarihli yayınından modifiye edilerek uyarlanmıştır (13).

hücreleri osteoblast dizisine yönlendiren Osterix (OSX) ve aktive edici transkripsiyon faktörü ile gerçekleşir (35).

RUNX2 ifadesi β -katenin, Msh homeobox ve distal-less homeobox 5 gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir (36,37). Small heterodimer partner-interacting leucine zipper protein, RUNX2 transkripsiyonunu baskılama yeteneğine sahiptir (38). Bir histon metiltransferaz olan SET Domain Bifurcated Histone Lysine Methyltransferase 1 (ESET) de RUNX2 ile etkileşerek osteoblastik farklılaşmayı baskılamaktadır (39). Bir histon demetilaz olan Jumonji domain-containing 3 ise RUNX2 ve OSX ifadesini uyararak osteojenezi teşvik etmektedir (40).

Kondrojenik Farklılaşma

Kondrositler, osteoblastlar ile aynı mezenkimal progenitorlerden köken almaktadırlar (41). Bu hücreler osteokondroprogenitorler olarak adlandırılıp hem SOX9 hem RUNX2 hem de β -katenin ekspresyon etmeleri sebebi ile bipotent addedilirler (42).

Bir transkripsiyon faktörü olan SRY-box containing gene 9 (SOX9), kondrojenezin temel regülatörüdür (43). SOX9 kollajen II ve aggregan gibi kondrositlere özgü genlerin ifadelerini teşvik ederek MKH'lerin kondrositlere farklılaşmasını sağlar. SOX9 geninin ifadesi çeşitli transkripsiyonel eş-aktivatörler, histon modifiye edici enzimler, genin transaktivasyon bölgesine bağlanan transkripsiyonel düzenleyiciler ile düzenlenir. Kondrojenezin temel transkripsiyonel faktörleri üzerine çalışmalar 1980'lerde başlamıştır. Bu araştırmalar ilk olarak kondrositlerde yüksek seviyelerde ifadesi gözlenen kollajen II üzerinde yoğunlaşmıştır (42).

Wnt sinyal yolağı kondrojenezi inhibe eder. SOX9 β -katenine bağlanarak degradasyonunu indükler, bu da β -katenin transkripsiyonel aktivitesinin engellenmesi ile sonuçlanır (44). Wnt sinyal yolağında, bir transkripsiyonel düzenleyici olan Twist Family bHLH Transcription Factor 1-TWIST1 de baskılayıcı rol üstlenir. Yapılan bir araştırmada kondrojenik hücrelerde Wnt sinyal yolağının TWIST1 ifadesini indüklediği gözlenmiştir. Kondrosit öncüllerinde TWIST1'in ektopik ekspresyonunun baskılandığı, bunun da kollajen II ve agregan gibi kondrosit belirteç genlerinin ifadelerini artırdığı gösterilmiştir (45).

Adipojenik Farklılaşma

Bir nükleer hormon reseptör transkripsiyonel faktör olan peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) adipojenizin temel düzenleyicisidir. MKH'lerin adipositlere farklılaşmasında PPAR γ ifadesi gereklidir (46). PPAR γ yolağının düzenleyicilerinden biri, PPAR γ mRNA ifadesini inhibe eden Wnt- β -katenin yolağıdır (47). Wnt sinyali, histon metilasyonu yolu ile PPAR γ transaktivasyonunu

inhibe eden metil transferaz ESET'yi aktive eder (48). Yine TNF- α ya da TAK1/TAB1/NIK sinyal kaskadı, PPAR γ üzerinde inhibitör etki göstererek adipojenezi baskılar (49). Nocturnin, PPAR γ 'ya bağlanarak adipojenezi sağlar (50). Bir çinko parmak transkripsiyon faktörü olan SNAIL, promotör bölgesine bağlanarak PPAR γ transkripsiyonel aktivitesini baskılar (51). SREBP1, adiposit farklılaşması ve kolesterol dengesini kontrol eden bir transkripsiyon faktörü olup PPAR γ promotörüne bağlanan SREBP1 PPAR γ ekspresyonunu artırır (52).

CCAAT/enhancer binding protein alpha (C/EBP α), adipojeniz regülasyonunda anahtar role sahip bir başka transkripsiyon faktörüdür. C/EBP α 'nın yüksek miktarda ekspresyonu fibroblastlarda adipojenezi indüklerken C/EBP α olmadan adipojenizin inhibe olduğu gösterilmiştir (53,54). C/EBP ekspresyonu, PPAR γ ekspresyonunu da kapsayan bir pozitif geri besleme döngüsü ile düzenlenir. PPAR γ promotöründe C/EBP bağlanma bölgeleri bulunmaktadır (55). C/EBP homolog proteinleri, C/EBP ile ilişki kurarak adipojenezi baskırlar (56). Ayrıca post translasyonel modifikasyonların ve epigenetik mekanizmaların da C/EBP α ekspresyonunun ve fonksiyonunun düzenlenmesinde rolü vardır.

MKH'lerin farklılaşma potansiyellerinde, köken aldıkları doku etkilidir. Kemik iliği kökenli MKH'lerin adipoz doku kökenli MKH'lere kıyasla daha düşük adipojenik kapasiteleri ve daha yüksek osteojenik kapasiteleri olduğu, ancak kondrojenik kapasiteleri arasında fark bulunmadığı belirtilmiştir (57). Göbek kordonu kökenli MKH'ler ise yüksek çoğalma kapasitelerine karşılık düşük adipojenik farklılaşma kapasitesi sergilemektedirler (58,59). Standart farklılaşmalarının yanı sıra literatürde MKH'lerin *in vitro* koşullarda kardiyomiyositlere, endotelial hücrelere ve nöronlara farklılaştırmalarını içeren çok sayıda araştırma mevcuttur (60).

Mezenkimal Kök Hücrelerinin İmmünolojik Özellikleri

İnsan MKH'leri orta seviyede majör histokompatibilite (MHC) sınıf I moleküllerini ifade ederler, fakat MHC sınıf II molekülleri, eş uyarıcı molekül B7 ailesi ve CD40 ligandına sahip olmadıkları belirtilmiştir (64,65). Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan ve B7-1 (CD80) ile B7-2'yi (CD86) kapsayan B7 molekül ailesi, antijene bağlı bağışıklık yanıtının gelişimi için gerekli sinyallerin oluşturulmasında rol oynamaktadır (66). CD40, TNF-R ailesine ait bir hücre yüzey reseptörüdür. İlk olarak B lenfositler üzerinde tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Ancak günümüzde CD40'ın monositler, dendritik hücreler, endotelial hücreler ve epitel hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde yaygın olarak ifade edildiği bilinmektedir. CD40 ligandı ise TNF ailesine ait bir hücre yüzey molekülü olup aktif CD4⁺ T lenfositler tarafından

ifade edilmektedir (67). CD40 ligandının CD40 ile etkileşimi temel immün düzenleyici fonksiyonlara aracılık etmektedir (68). Bir enfeksiyona karşı oluşturulan özgül olmayan yanıtta doğal bağışıklık sistemi hücreleri -nötrofiller, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar- sorumludur ve MKH'lerin bu enflamatuvar hücrelerin çoğunu baskıladıkları gösterilmiştir.

MKH'lerin proenflamatuvar aktiviteleri enflamasyonun erken safhalarında etkilidirler ve immün yanıtın başlamasına yardımcı olurlar. Enflamasyonun akut fazında nötrofiller enflamasyon bölgesine göç ederler, bu hücreler bölgedeki fagositik aktiviteden sorumlulardır (69). Farelerde, dokuda bulunan MKH'lerin IL-6, IL-8, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) salarak nötrofilleri enflamasyon bölgesine çektikleri ve proenflamatuvar etkilerini destekledikleri gösterilmiştir (70). Ayrıca insanlarda da *in vitro* koşullarda TLR-3 ile aktive olan kemik iliği kökenli MKH'lerin IL-6, IFN- γ ve GM-CSF etkisiyle nötrofillerin sağkalımını artırdıkları bilinmektedir (71). Nötrofillere ek olarak MKH'ler de enflamasyon bölgesine lenfositlerin ulaşmalarını sağlayacak kemokinler üreterek immün yanıtta katkıda bulunabilirler: insan MKH'leri proenflamatuvar sitokinler ile uyarılınca CXCL-9, CXCL-10, ve CXCL-11 kemokinlerini salarlar. Bu kemokinlerin bağışıklık sistemi hücrelerinin göç, farklılaşma ve aktivasyonlarında görevli oldukları bilinmektedir (72).

Doğal İmmün Yanıtın Düzenlenmesinde Mezenkimal Kök Hücreler

Enflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı, yaralanma gibi durumlar sonucu meydana gelen ve patojenlerin etkisiz hale getirilmelerini hedefleyen bölgesel ya da sistemik bir koruma yanıtıdır. Enflamatuvar yanıtın başlangıcını takiben doğal bağışıklık sistemi hücreleri, patojenler tarafından üretilen ya da doku hasarı sonucu ortaya çıkan yapıları Toll benzeri reseptörler (toll like receptor - TLR) ve düğüm benzeri reseptörler (NOD like receptor - NLR) ile algırlar. Patojen ya da hasar ilişkili moleküllerin reseptörleri ile

algılanması, fagositozu ve çeşitli enflamatuvar araçların üretimini tetikler (73). Bu enflamatuvar araçlar, özellikle makrofajlar ve nötrofiller gibi fagositik hücreleri aktive ederek özgül olmayan doğal bağışıklık yanıtı meydana getirirler (74).

Farklı TLR'ler farklı endojen ya da patojene ilişkin moleküllerle aktive olurlar. Örneğin; Gram-negatif bakterilerin ürettiği lipopolisakarit TLR-4'ü aktive ederken bazı virüslerin taşıdığı çift iplikli RNA (dsRNA) TLR-3'ü aktive eder. Waterman ve ark. (75), TLR aktivasyonuna göre MKH'lerin iki farklı şekilde polarize olarak farklı bağışıklık düzenleyici etkiler yarattığını ileri sürmüşlerdir. Buna göre TLR-4 ile başlatılan MKH aktivasyonu proenflamatuvar etki yaratırken TLR-3 ile başlatılan MKH aktivasyonu anti-enflamatuvar etki ile sonuçlanır. Ancak günümüzde TLR bağlanmasının sebep olduğu proenflamatuvar ve anti-enflamatuvar etkilerin moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (76).

MKH'ler M1 makrofajlarca üretilen enflamatuvar faktörler ile aktive olarak makrofajların M2 fenotipine dönüşümüne aracılık edebilirler (76), enflamatuvar koşullar altında direkt hücre-hücre etkileşimi kurarak nötrofillerin efektör işlevlerini baskılayabilirler (77,78). Ancak doğal öldürücü hücreler ile MKH'ler arasındaki hücresel ilişkiler hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada MKH'lerin, aktive olmamış doğal öldürücü hücrelerin IL-2 aracılı proliferasyonunu engellediği gösterilmiştir, ancak çoğalmakta olan doğal öldürücü hücreler üzerinde çok kısıtlı inhibitör etki gösterebilirler. Daha önemlisi, aktif doğal öldürücü hücreler MKH'leri etkili bir şekilde lize edebilirler (79).

Edinilmiş İmmün Yanıtın Düzenlenmesinde Mezenkimal Kök Hücreler

MKH'lerin *in vitro* koşullarda, indüklenmiş T lenfosit çoğalmasını baskıladıkları bilinmektedir (80). Bu baskılama MKH'ler tarafından salınan dönüştürücü büyüme faktörü β (transforming growth factor- β - TGF- β), hepatosit büyüme faktörü (hepatocyte growth factor), Prostoglandin 2

Tablo 1. Farklı kökenlerden elde edilen MKH'lerin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kemik iliği	Adipoz doku	Göbek kordonu/kordon kanı
İzolasyon başarısı	Yüksek (58)	Yüksek (58)	Kemik iliği ve yağ dokusu MKH'lerine kıyasla daha düşük (58)
Koloni oluşturma kapasitesi	Adipoz doku MKH'lerine kıyasla daha düşük (58)	Yüksek (58)	Kemik iliği ve yağ dokusu MKH'lerine kıyasla daha düşük (58)
Farklılaşma potansiyeli	Adipojenik ve kondrojenik farklılaşma yeteneği, görece yüksek osteojenik farklılaşma yeteneği (57)	Osteojenik ve kondrojenik farklılaşma yeteneği, görece yüksek adipojenik farklılaşma yeteneği (57)	Osteojenik ve kondrojenik farklılaşma yeteneği, görece düşük osteojenik farklılaşma yeteneği (58)
Çoğalma kapasitesi	Düşük (58)	Kemik iliği MKH'lere göre daha yüksek (58,61)	Yüksek (58)
İmmüdüzenleyici kapasite	Göbek kordonu kanı MKH'lerine göre daha düşük (62)	Kemik iliği ve göbek kordonu MKH'lerine göre daha düşük (62,63)	Yüksek (62)

MKH: Mezenkimal kök hücre

(PGE2), indolamin -2,3-dioksijenaz (IDO), nitrik oksit ve hemoksijenaz gibi çözünebilir faktörlerce gerçekleşir (81). Bu baskılayıcı faktörlerin salınımı, MKH'lerin TNF- α ve IFN- γ ile uyarılmaları ile kuvvetlenir; ancak uyarılmamış MKH'lerin de bu aracılara saldıkları bilinmektedir (81). İnsan hücrelerinde IDO, triptofanın degradasyonuna yol açar (82). Bu aşamada meydana gelen katabolitlerin hem T hücre çoğalmasını baskıladığı, hem de T düzenleyici hücre (T regulatory cell - Treg) farklılaşmasını teşvik ettiği bilinmektedir (83). *In vitro* koşullarda MKH'lerin periferik kanda bulunan mononükleer hücreler ile inkübasyonu, CD4⁺ T hücrelerin CD25⁺FoxP3⁺ Treg hücrelere farklılaşmasını sağlar, bu süreçte MKH'lerin yardımcı T hücreler ile bağlantı kurmalarında PGE2 ve TGF- β salınımı görevlidir (84,85). Ayrıca MKH'ler aracılığıyla HLA-G5 salınımının da Treg üretimini artırdığı bilinmektedir. HLA-G'nin bloklandığı çalışmalar sonucu HLA-G5'in önce allojenik T hücre proliferasyonunu, daha sonra ise CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg hücrelerin çoğalmasını baskıladığı bildirilmiştir (86).

Saldıkları baskılayıcı çözünebilir faktörlere ek olarak MKH'lerin *in vitro* koşullarda T hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkilerinin monositlere bağlı olduğu da öne sürülmüştür, zira monositlerin olmadığı kültür ortamında MKH'lerin T hücreler üzerindeki baskılayıcı etkilerinde azalma izlenmiştir (87,88). Ayrıca MKH'lerin T_H1 bağışıklık yanıtını (hücre sel) T_H2 (humoral) bağışıklık yanıtına yönlendirdiğine dair çalışmalar mevcuttur (89). Edinilmiş bağışıklık yanıtında MKH'lerin etkilerini inceleyen *in vitro* çalışmaların çoğunda, MKH'lerin CD3⁺CD4⁺ T hücre çoğalmasını ve IL-2 ile IFN- γ gibi T_H1 lenfokinlerinin salgılanmasını doğrudan engelleyebileceği gösterilmiştir (90).

B hücrelerin gelişimleri kemik iliğinde meydana gelir, bu süreçte B hücre öncülleri, sağkalımları ve çoğalmalarını destekleyen sitokinleri üreten stromal hücreler ile yakın ilişki halindedir (91,92). MKH'ler olgun B hücrelerin çoğalma, farklılaşma ve kemotaktik davranışları üzerinde belirgin derecede etkilidirler. *In vitro* koşullarda MKH'ler B hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve kemotaksisi baskılayabilirler. MKH'ler ile B hücrelerin eş-kültürlerinde immünoglobulin üreten plazma hücrelerine cevap olarak meydana gelen B hücre çoğalması ve farklılaşması anlamlı derecede sekteye uğramıştır. MKH'lerin B hücreler üzerindeki bu etkisi, kültürdeki hücre oranları ile de yakından ilişkilidir; MKH'lerin kültürdeki oranı azaldıkça baskılayıcı etkileri de azalmıştır (93). Göbek kordonu kökenli MKH'ler ile yapılan bir çalışma, MKH'lerin B hücre olgunlaşması üzerindeki baskılayıcı etkisinin TGF- β aracılı olduğunu bildirmiştir (94). Ancak MKH aracılı antikor üretimini baskılanmasını işaret eden pek çok çalışmaya karşılık bu hücrelerin B hücre sağkalımı, çoğalması, farklılaşması ve antikor üretimini teşvik

ettiklerini belirten çalışmalar da mevcuttur (19). Dolayısıyla aktive MKH'lerin B hücreler üzerindeki etkilerinin uyarının şiddeti ile ilişkili olması muhtemeldir.

Mezenkimal Kök Hücrelerin Tedavide Kullanımları

MKH'ler rejeneratif tıp uygulamaları için en yaygın kullanılan hücre tipleri arasındadır (19). Çok sayıda çalışma, farklı hastalıkların tedavilerinde MKH tabanlı uygulamaların faydalı etkilerini işaret etmektedir. MKH'ler minimal invaziv yöntemlerle kolayca erişilebilir kaynaklardan elde edilebilir ve klinik kullanım için büyük ölçekte hızla çoğaltılabilirler. Bu durum, hastaya özel bir tıbbi ürünün (otolog tıbbi ürünün) kısa sürede üretilmesine olanak sağlamaktadır. Ek olarak, yetişkin dokusundan MKH eldesinin mümkün olması, embriyonik kök hücre kaynaklarının kullanımıyla ilgili etik sorunları ortadan kaldırmaktadır. MKH'lerin tüm bu avantajları, bu hücre tipini rejeneratif tıpta klinik uygulama için güçlü bir araç haline getirmektedir (19). MKH'lerin farklılaşma yetenekleri, rejeneratif tıp ve doku mühendisliğinde terapötik kullanımlarına izin vermektedir. Fakat klinik kullanımlarındaki temel yaklaşım, bu hücrelerin hasarlı dokulara yerleşmelerini takiben bölgedeki enflamatuvar sitokinler, TLR ligandları ve hipoksi ile uyarılarak doku yenilenmesini teşvik eden büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler salmaları ya da immün düzenleyici aktiviteleri üzerindedir (19,95-97). Ancak MKH'lerin düzenleyici etkileri büyük ölçüde çevresel uyarılara bağlıdır, zira belirli koşullar altında MKH'lerin proenflamatuvar sitokinler salgılayarak ve antijen sunan hücreler olarak hareket ederek bağışıklık tepkilerini destekleyebildiğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur. Bu proenflamatuvar fenotip "lisanslama" adı verilen bir süreçle immün baskılayıcı bir fenotipe dönüştürülebilir (19). MKH'lerin klinikteki kullanımlarının etkinliği pek çok parametreye bağlı olup tedavinin başarısı donörün yaşı, MKH elde edilen doku, MKH eldesinde kullanılan yöntemler arası farklılıklar, alıcının yaşı ve klinik özellikleri, tedavisi amaçlanan hastalığın heterojenitesi, MKH'lerin enjeksiyonunun zamanı, miktarı ve sıklığı gibi faktörlere bağlıdır (19,98).

Prochymal (Remestemcel-L), Osiris Therapeutics tarafından geliştirilen, 18-30 yaş arası donörlerden toplanan kemik iliği kökenli MKH'lerden oluşan, kullanılabilecek dondurulmuş olarak saklanan gerçek bir kemik iliği ürünüdür (99). İlaç hastaya herhangi bir immün baskılayıcı uygulanmaksızın intravenöz yoldan verilebilmektedir. Prochymal steroid refrakter Graft-versus-host hastalığı (GvHD), Crohn hastalığı, tip I diyabet, miyokard enfarktüsü ve kronik obstrüktif pulmoner hastalık tedavilerinde sistemik MKH kullanımı çalışmalarına öncü olmuştur. Prochymal 2009 yılında üç klinik denemede başarısız olmuş olsa da, Osiris Therapeutics 2010 yılında tedaviye dirençli GvHD görülen 59 çocuk ile FDA gözetimi altında

yaptığı çalışmanın sonuçlarını açıklamıştır. Bu sonuçlara göre hastaların %63'ünde iyileşme sağlanmıştır. 2012 yılında akut GvHD tedavisinde Prochymal kullanımı Kanada tarafından onaylanmıştır ve genişletilmiş erişim kapsamında Birleşik Devletler'de ilaca erişim sağlanabilmiştir. Prochymal, dünyada kabul gören ilk kök hücre ilacıdır (100-102). İçinde bulunduğumuz 2022 yılı itibarıyla Prochymal'in miyokard enfarktüsü (103), Crohn hastalığı (104), tip I diyabet (105), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (106), yeni teşhis edilmiş akut GvHD tedavisinde kortikosteroidlerle kombinasyon tedavisi (107), steroid dirençli akut GvHD (108) ve tedaviye dirençli akut GvHD (109) tedavilerinde kullanımının değerlendirildiği klinik çalışmalar tamamlanmıştır.

MKH'lerin klinikte kullanımları ile ilgili en önemli sorunların başında bu hücrelerin hem tümör gelişimini engelleyen hem de teşvik edebilen çift yönlü aktiviteleri gelmektedir; bu durum onkolojik uygulamalarda kullanımları konusunda endişe yaratmaktadır. MKH'lerin doku onarımı ve yenilenmesini teşvik edici özellikleri, aynı zamanda hücrelerin karsinojenik etkilerinden sorumludur. Çok sayıda çalışma, MKH'lerin immün baskılayıcı etkilerini sağlayan enflamatuvar faktörleri salarak kanser patogeneze katkı sağladığı konusunda birleşmektedir. Bir *in vitro* çalışma, gastrik kanserden izole edilen MKH'lerin IL-8 salgılanması yoluyla kanserin ilerlemesine aracılık ettiğini gösterirken (110) metastatik insan meme kanseri hücreleri ile yapılan bir diğer çalışma MKH'lerin CCL5 salınımları teşvik ederek tümör istilasını teşvik ettiğini ortaya koymuştur (111). MKH'ler ayrıca tümör bölgesinde makrofaj infiltrasyonunu destekleyen ve tümörün bağışıklık yanıtından kaçışını kolaylaştıran TGFβ salımları (112,113). Kanser hücrelerince salınan TGFβ ise MKH'lerin tümör gelişimini destekleyen kanser ilişkili fibroblastlara (cancer associated fibroblasts) dönüşümünü destekler (114-116). MKH'ler tümörlere besin ve oksijen sağlanmasında işlevsel bir süreç olan anjiyogenezi de destekleyebilirler. Meme ve prostat tümörlerinde MKH'lerin tümör büyümesi ve vaskülarizasyonundan sorumlu TGFβ, vasküler endotelial büyüme faktörü ve IL-6 gibi anjiyogenik faktörlerin ifadesine katkı sağladığı belirtilmiştir (117). Ancak TGFβ'nin kanser gelişiminde ikili bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir ve bu yolla meydana gelen aktivasyonun anti-karsinojenik etkilerini raporlayan çalışmalar da mevcuttur (118-120). Sonuç olarak klinik öncesi çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar, MKH'lerin özellikle kanser için yaygın terapötik kullanımları önünde bir engeldir (121). MKH tabanlı tedavilerin klinikteki güvenilirlik profillerini artırmak için MKH'ler ve kanser hücreleri arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu bağlamda, direkt olarak bu hücreleri içermeyen bir tedavi yöntemi olarak MKH'ler tarafından salınan hücre dışı veziküllerin kullanımı, canlı

hücrelerin kullanımıyla ilişkili güvenlik endişelerini ortadan kaldıran umut verici bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır.

Yeni Bir İsimlendirme: Tıbbi Sinyalizasyon Hücreleri

MKH'lerin ilk tanımlandığı 1990'ların başlarında, yetişkin kemik iliğinde öncül veya "kök" hücrelerin olabileceği büyük ölçüde reddedildi (122). 2017 yılına geldiğimizde ise bu hücrelerin terapötik etkinlikleri üzerine çalışmalarını sürdürmekte olan yüzlerce klinik çalışma ve klinik olduğu ifade edildi. Ancak yapılan bu çalışmaların pek azı, MKH'lerin *in vitro* multipotansiyel kapasitelerine odaklanmaktaydı. Oysa 1991 yılında MKH'leri isimlendiren Arnold Caplan, bu hücrelerin "kök hücre" olarak isimlendirilmelerinin altında yatan temel nedenin terapötik fayda sağlama potansiyelleri olduğunu belirtti, bu bağlamda MKH'lerin hasarlı dokulara yerleşerek doku hasarının tamirinde rol oynamaları hedeflendi. Kuşkusuz ki böyle bir tedavi, osteoartritten demansa uzanan geniş kapsamda hastalıkların tedavi edilmelerini mümkün kılabilir (122).

Günümüzde MKH'ler klinik uygulamalar bağlamında en kapsamlı araştırılan terapötik hücresel ürünlerden biridir (123). Ancak MKH aracılı doku onarımında bu hücrelerin farklılaşma potansiyellerinden çok saldıkları biyoaktif faktörler rol oynamaktadır (97,124). MKH'lerin farklılaşmalarını takiben çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri saldıkları ilk kez 1996 yılında Haynesworth ve ark. (125) tarafından gösterildi. Bu çalışmaya göre farklı gelişimsel yollara yönlendirilen MKH'lerden salınan faktörlerin seviyeleri, vericinin sağlık durumu ve yaşından bağımsız ve nispeten benzerdir. Bu tür salgılanan faktörlerin hücrenin fonksiyonel durumu ve fizyolojisi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir; bu parakrin ve endokrin salgılar, bölgesel hücresel dinamikler üzerinde de oldukça etkilidir. Bu biyoaktif moleküllerin etkileri doğrudan, dolaylı veya her ikisi beraber olabilir: direkt etki hücreler arası sinyal yollarının aktivitesini ifade ederken indirekt etki, bölgede bulunan farklı hücrelerin ilgili aktif ajanı üretmesini belirtmektedir (97). MKH'ler de mezenkimal dokunun yenilenmesinde yaşlı hücrelerin ortamdaki uzaklaştırılmasını takiben telafi birimleri olarak görev alırken farklılaşmış hücreler meydana getirmenin yanı sıra bu süreçte çevrelerine saldıkları biyoaktif faktörlerle de doku yenilenmesine katkı sağlayabilir (97).

Enflamasyon sürecinde hasarlı hücrelerin uzaklaştırılması, onarıcı hücrelerin bölgeye göçlerinin ve çoğalmalarının teşviki, vaskülarizasyonun ve dokulara besin erişiminin sağlanması açısından anti-enflamatuvar aktiviteler oldukça önemlidir (123). MKH'ler doku hasarı durumunda enflamasyon bölgesine göç edip yerleşerek iyileşme sürecinde fonksiyonel olarak katkıda

bulunurlar. Böylece rejeneratif bir mikroçevre oluşturarak bölgesel doku onarımını teşvik eder. MKH'ler yara iyileşmesinde bölgedeki hücreler ve öncülleri arasında sitokinler, kemokinler ve çeşitli ekstrasellüler matriks proteinleri vasıtasıyla ilişki kurulmasında görev alır (126,127). MKH'lerin sekretomları doku iyileşmesi ve immünmodülasyonda görevli pek çok molekül içermekte olup keratinositler, endotelial hücreler ve fibroblastların çoğalmalarını ve işlevlerini teşvik edebilir (128-130).

Sonuç

Sonuç olarak, her ne kadar farklılaşma kabiliyetleri bulunsu da günümüzde tedavide kullanımlarının bu hücrelerin saldıkları faktörlere dayalı olmaları nedeniyle 2010 yılında Arnold Caplan, bu hücrelerin "Tıbbi Sinyalizasyon Hücreleri (Medicinal Signalling Cells) olarak isimlendirilmesi gerekliliğini ifade etmiştir (131). Bu isimlendirme, MKH'leri "kök hücre" kategorisinden çıkararak güncel tedavide kullanım amaçlarına odaklanmaktadır. Caplan 2017 yılında yayınladığı bir diğer makalesinde ise MKH'lerin *in vivo* ortamda asıl görevlerinin multipotensi olmaması sebebiyle gerçek anlamda kök hücre olmadıklarını ifade etmektedir (132). Ancak her ne kadar MKH'lerin çeşitli hastalık durumlarında tedavi edici işlevleri temelde benzer olsa da farklı doku ve organlarda yer alan MKH'lerin ana *in vivo* işlevsel farklılıkları net olarak bilinmemektedir (133). Farklılaşma kabiliyetleri nedeniyle doku mühendisliği çalışmaları için MKH'ler hala önemli adaylardır, ancak bu hücrelerin tedavi için kullanımlarında immün düzenleyici ve çift yönlü özelliklerinin göz önünde bulundurulması tavsiye edilmektedir (131).

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Authorship Contributions

Concept: G.Y.D., B.A., Design: G.Y.D., B.A., Data Collection or Processing: B.A., G.G., Analysis or Interpretation: B.A., Literature Search: G.Y.D., B.A., G.G., Writing: B.A., G.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Kaynaklar

- Maehle AH. Ambiguous cells: the emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries. *Notes Rec R Soc Lond.* 2011;65:359-78.
- Reynolds A. The theory of the cell state and the question of cell autonomy in nineteenth and early twentieth-century biology. *Sci Context.* 2007;20:71-95.
- Johnston TD. The influence of Weismann's germ-plasm theory on the distinction between learned and innate behavior. *J Hist Behav Sci.* 1995;31:115-28.
- Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term "stem cell". *Cell Stem Cell.* 2007;1:35-8.
- Konstantinov IE. In search of Alexander A. Maximow: the man behind the unitarian theory of hematopoiesis. *Perspect Biol Med.* 2000;43:269-76.
- Cooper B. The origins of bone marrow as the seedbed of our blood: from antiquity to the time of Osler. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2011;24:115-8.
- Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell.* 2008;2:313-9.
- Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet.* 1970;3:393-403.
- Augello A, Kurth TB, De Bari C. Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater.* 2010;20:121-33.
- Owen M, Friedenstein AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp.* 1988;136:42-60.
- Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet.* 1987;20:263-72.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9:641-50.
- Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:457-78.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8:315-7.
- Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, Krampera M, Leblanc K, Martin I, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy.* 2019;21:1019-24.
- Jones EA, Kinsey SE, English A, Jones RA, Straszynski L, Meredith DM, et al. Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3349-60.
- Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res.* 2008;102:77-85.
- Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, et al. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol.* 2006;208:64-76.
- Müller L, Tunger A, Wobus M, von Bonin M, Towers R, Bornhäuser M, et al. Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells: An Update. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:637725.
- Stiner R, Alexander M, Liu G, Liao W, Liu Y, Yu J, et al. Transplantation of stem cells from umbilical cord blood as therapy for type I diabetes. *Cell Tissue Res.* 2019;378:155-62.
- Zaragosi LE, Ailhaud G, Dani C. Autocrine fibroblast growth factor 2 signaling is critical for self-renewal of human multipotent adipose-derived stem cells. *Stem Cells.* 2006;24:2412-9.
- Kléber M, Sommer L. Wnt signaling and the regulation of stem cell function. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16:681-7.

23. Tsutsumi S, Shimazu A, Miyazaki K, Pan H, Koike C, Yoshida E, et al. Retention of multilineage differentiation potential of mesenchymal cells during proliferation in response to FGF. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288:413-9.
24. Boland GM, Perkins G, Hall DJ, Tuan RS. Wnt 3a promotes proliferation and suppresses osteogenic differentiation of adult human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem.* 2004;93:1210-30.
25. Santos GC, Silva DN, Fortuna V, Silveira BM, Orge ID, de Santana TA, et al. Leukemia Inhibitory Factor (LIF) Overexpression Increases the Angiogenic Potential of Bone Marrow Mesenchymal Stem/Stromal Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:778.
26. Mohammad NS, Nazli R, Zafar H, Fatima S. Effects of lipid based Multiple Micronutrients Supplement on the birth outcome of underweight pre-eclamptic women: A randomized clinical trial. *Pak J Med Sci.* 2022;38:219-26.
27. Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:204.
28. Izadpanah R, Trygg C, Patel B, Kriedt C, Dufour J, Gimble JM, et al. Biologic properties of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and adipose tissue. *J Cell Biochem.* 2006;99:1285-97.
29. Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res.* 2011;109:923-40.
30. Jeon EJ, Lee KY, Choi NS, Lee MH, Kim HN, Jin YH, et al. Bone morphogenetic protein-2 stimulates Runx2 acetylation. *J Biol Chem.* 2006;281:16502-11.
31. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell.* 1997;89:747-54.
32. Komori T. Signaling networks in RUNX2-dependent bone development. *J Cell Biochem.* 2011;112:750-5.
33. Ding M, Lu Y, Abbassi S, Li F, Li X, Song Y, et al. Targeting Runx2 expression in hypertrophic chondrocytes impairs endochondral ossification during early skeletal development. *J Cell Physiol.* 2012;227:3446-56.
34. Zaher W, Harkness L, Jafari A, Kassem M. An update of human mesenchymal stem cell biology and their clinical uses. *Arch Toxicol.* 2014;88:1069-82.
35. Franceschi RT, Ge C, Xiao G, Roca H, Jiang D. Transcriptional regulation of osteoblasts. *Cells Tissues Organs.* 2009;189:144-52.
36. Zhang Z, Song Y, Zhang X, Tang J, Chen J, Chen Y. *Mx1/Bmp4* genetic pathway regulates mammalian alveolar bone formation via induction of *Dlx5* and *Cbfa1*. *Mech Dev.* 2003;120:1469-79.
37. Heo JS, Lee SG, Kim HO. Distal-less homeobox 5 is a master regulator of the osteogenesis of human mesenchymal stem cells. *Int J Mol Med.* 2017;40:1486-94.
38. Jang H, Kim EJ, Park JK, Kim DE, Kim HJ, Sun WS, et al. SMILE inhibits BMP-2-induced expression of osteocalcin by suppressing the activity of the RUNX2 transcription factor in MC3T3E1 cells. *Bone.* 2014;61:10-8.
39. Lawson KA, Teteak CJ, Gao J, Li N, Hacquebord J, Ghatan A, et al. ESET histone methyltransferase regulates osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells during postnatal bone development. *FEBS Lett.* 2013;587:3961-7.
40. Yang D, Okamura H, Nakashima Y, Haneji T. Histone demethylase *Jmjd3* regulates osteoblast differentiation via transcription factors *Runx2* and *osterix*. *J Biol Chem.* 2013;288:33530-41.
41. Akiyama H, Kim JE, Nakashima K, Balmes G, Iwai N, Deng JM, et al. Osteo-chondroprogenitor cells are derived from *Sox9* expressing precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:14665-70.
42. Akiyama H, Lefebvre V. Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis. *J Bone Miner Metab.* 2011;29:390-5.
43. Lefebvre V, Dvir-Ginzberg M. *SOX9* and the many facets of its regulation in the chondrocyte lineage. *Connect Tissue Res.* 2017;58:2-14.
44. Akiyama H, Lyons JP, Mori-Akiyama Y, Yang X, Zhang R, Zhang Z, et al. Interactions between *Sox9* and beta-catenin control chondrocyte differentiation. *Genes Dev.* 2004;18:1072-87.
45. Reinhold MI, Kapadia RM, Liao Z, Naski MC. The Wnt-inducible transcription factor *Twist1* inhibits chondrogenesis. *J Biol Chem.* 2006;281:1381-8.
46. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. PPAR-gamma Signaling Crosstalk in Mesenchymal Stem Cells. *PPAR Res.* 2010;2010.
47. Xu C, Wang J, Zhu T, Shen Y, Tang X, Fang L, et al. Cross-Talking Between PPAR and WNT Signaling and its Regulation in Mesenchymal Stem Cell Differentiation. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2016;11:247-54.
48. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:442-7.
49. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13:593-603.
50. Kawai M, Green CB, Lecka-Czernik B, Douris N, Gilbert MR, Kojima S, et al. A circadian-regulated gene, *Nocturnin*, promotes adipogenesis by stimulating PPAR-gamma nuclear translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:10508-13.
51. Lee YH, Kim SH, Lee YJ, Kang ES, Lee BW, Cha BS, et al. Transcription factor *Snail* is a novel regulator of adipocyte differentiation via inhibiting the expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:3959-71.
52. Fajas L, Schoonjans K, Gelman L, Kim JB, Najib J, Martin G, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol Cell Biol.* 1999;19:5495-503.
53. Freytag SO, Paielli DL, Gilbert JD. Ectopic expression of the CCAAT/enhancer-binding protein alpha promotes the adipogenic program in a variety of mouse fibroblastic cells. *Genes Dev.* 1994;8:1654-63.
54. Lin FT, Lane MD. CCAAT/enhancer binding protein alpha is sufficient to initiate the 3T3-L1 adipocyte differentiation program. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:8757-61.
55. Park BO, Ahrends R, Teruel MN. Consecutive positive feedback loops create a bistable switch that controls preadipocyte-to-adipocyte conversion. *Cell Rep.* 2012;2:976-90.
56. Tang QQ, Lane MD. Role of C/EBP homologous protein (CHOP-10) in the programmed activation of CCAAT/enhancer-binding protein-beta during adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:12446-50.

57. Xu L, Liu Y, Sun Y, Wang B, Xiong Y, Lin W, et al. Tissue source determines the differentiation potentials of mesenchymal stem cells: a comparative study of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8:275.
58. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells.* 2006;24:1294-301.
59. Saben J, Thakali KM, Lindsey FE, Zhong Y, Badger TM, Andres A, et al. Distinct adipogenic differentiation phenotypes of human umbilical cord mesenchymal cells dependent on adipogenic conditions. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014;239:1340-51.
60. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal.* 2011;9:12.
61. Lee RH, Kim B, Choi I, Kim H, Choi HS, Suh K, et al. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cell Physiol Biochem.* 2004;14:311-24.
62. Jin HJ, Bae YK, Kim M, Kwon SJ, Jeon HB, Choi SJ, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. *Int J Mol Sci.* 2013;14:17986-8001.
63. Roemeling-van Rhijn M, Khairoun M, Korevaar SS, Lievers E, Leuning DG, Ijzermans JN, et al. Human Bone Marrow- and Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cells are Immunosuppressive In vitro and in a Humanized Allograft Rejection Model. *J Stem Cell Res Ther.* 2013;(Suppl 6):20780.
64. Devine SM, Hoffman R. Role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* 2000;7:358-63.
65. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM, Egalka MC, Guinan EC. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation.* 2003;75:389-97.
66. Zhang P, Martin M, Yang QB, Michalek SM, Katz J. Role of B7 costimulatory molecules in immune responses and T-helper cell differentiation in response to recombinant HagB from *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* 2004;72:637-44.
67. Van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leukoc Biol.* 2000;67:2-17.
68. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Pober JS, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:1931-6.
69. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:159-75.
70. Brandau S, Jakob M, Hemedá H, Bruderek K, Janeschik S, Bootz F, et al. Tissue-resident mesenchymal stem cells attract peripheral blood neutrophils and enhance their inflammatory activity in response to microbial challenge. *J Leukoc Biol.* 2010;88:1005-15.
71. Cassatella MA, Mosna F, Micheletti A, Lisi V, Tamassia N, Cont C, et al. Toll-like receptor-3-activated human mesenchymal stromal cells significantly prolong the survival and function of neutrophils. *Stem Cells.* 2011;29:1001-11.
72. Tokunaga R, Zhang W, Naseem M, Puccini A, Berger MD, Soni S, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - A target for novel cancer therapy. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:40-7.
73. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2018;9:7204-18.
74. Gordon S, Mantovani A. Diversity and plasticity of mononuclear phagocytes. *Eur J Immunol.* 2011;41:2470-2.
75. Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an Immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One.* 2010;5:e10088.
76. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell.* 2013;13:392-402.
77. Mittal SK, Mashaghi A, Amouzegar A, Li M, Foulsham W, Sahu SK, et al. Mesenchymal Stromal Cells Inhibit Neutrophil Effector Functions in a Murine Model of Ocular Inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:1191-8.
78. Ahn SY, Maeng YS, Kim YR, Choe YH, Hwang HS, Hyun YM. In vivo monitoring of dynamic interaction between neutrophil and human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell in mouse liver during sepsis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11:44.
79. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood.* 2006;107:1484-90.
80. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood.* 2002;99:3838-43.
81. Stagg J, Galipeau J. Mechanisms of immune modulation by mesenchymal stromal cells and clinical translation. *Curr Mol Med.* 2013;13:856-67.
82. Kolawole AO, Hixon BP, Dameron LS, Chrisman IM, Smirnov VV. Catalytic activity of human indoleamine 2,3-dioxygenase (hIDO1) at low oxygen. *Arch Biochem Biophys.* 2015;570:47-57.
83. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol.* 2013;34:137-43.
84. Maccario R, Podestà M, Moretta A, Cometa A, Comoli P, Montagna D, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica.* 2005;90:516-25.
85. English K, Ryan JM, Tobin L, Murphy MJ, Barry FP, Mahon BP. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25(High) forkhead box P3+ regulatory T cells. *Clin Exp Immunol.* 2009;156:149-60.
86. Selmani Z, Naji A, Zidi I, Favier B, Gaiffe E, Obert L, et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer cell function and to induce CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells. *Stem Cells.* 2008;26:212-22.
87. Cutler AJ, Limbani V, Girdlestone J, Navarrete CV. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells modulate monocyte function to suppress T cell proliferation. *J Immunol.* 2010;185:6617-23.
88. François M, Romieu-Mourez R, Li M, Galipeau J. Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation. *Mol Ther.* 2012;20:187-95.

89. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105:1815-22.
90. Keyser KA, Beagles KE, Kiem H-P. Comparison of mesenchymal stem cells from different tissues to suppress T-cell activation. *Cell Transplant*. 2007;16: 555-562.
91. Kierney PC, Dorshkind K. B lymphocyte precursors and myeloid progenitors survive in diffusion chamber cultures but B cell differentiation requires close association with stromal cells. *Blood*. 1987;70:1418-24.
92. Kurosaka D, LeBien TW, Pribyl JA. Comparative studies of different stromal cell microenvironments in support of human B-cell development. *Exp Hematol*. 1999;27:1271-81.
93. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006;107:367-72.
94. Park HH, Lee S, Yu Y, Yoo SM, Baek SY, Jung N, et al. TGF- β secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorates atopic dermatitis by inhibiting secretion of TNF- α and IgE. *Stem Cells*. 2020;38:904-16.
95. Crisostomo PR, Wang Y, Markel TA, Wang M, Lahm T, Meldrum DR. Human mesenchymal stem cells stimulated by TNF- α , LPS, or hypoxia produce growth factors by an NF kappa B- but not JNK-dependent mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;294:C675-82.
96. Skalnikova HK. Proteomic techniques for characterisation of mesenchymal stem cell secretome. *Biochimie*. 2013;95:2196-211.
97. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*. 2006;98:1076-84.
98. Li Y, Hao J, Hu Z, Yang YG, Zhou Q, Sun L, et al. Current status of clinical trials assessing mesenchymal stem cell therapy for graft versus host disease: a systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13:93.
99. Parekkadan B, Milwid JM. Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng*. 2010;12:87-117.
100. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2277-86.
101. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest*. 2013;143:1590-8.
102. Mannon PJ. Remestemcel-L: human mesenchymal stem cells as an emerging therapy for Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11:1249-56.
103. Prochymal® (Human Adult Stem Cells) Intravenous Infusion Following Acute Myocardial Infarction (AMI). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00877903>.
104. Prochymal™ Adult Human Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Moderate-to-severe Crohn's Disease. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00294112>.
105. PROCHYMAL® (Human Adult Stem Cells) for the Treatment of Recently Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00690066>].
106. PROCHYMAL™ (Human Adult Stem Cells) for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00683722>.
107. Efficacy and Safety of Prochymal® Infusion in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Newly Diagnosed Acute Graft Versus Host Disease (GVHD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00562497>.
108. Efficacy and Safety of Adult Human Mesenchymal Stem Cells to Treat Steroid Refractory Acute Graft Versus Host Disease (GVHD) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00366145>].
109. Safety and Efficacy of Prochymal® for the Salvage of Treatment-Refractory Acute GVHD Patients. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00284986>.
110. Li W, Zhou Y, Yang J, Zhang X, Zhang H, Zhang T, et al. Gastric cancer-derived mesenchymal stem cells prompt gastric cancer progression through secretion of interleukin-8. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015;34:52.
111. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;449:557-63.
112. Kim JS, Kim JG, Moon MY, Jeon CY, Won HY, Kim HJ, et al. Transforming growth factor-beta1 regulates macrophage migration via RhoA. *Blood*. 2006;108:1821-9.
113. Byrne SN, Knox MC, Halliday GM. TGFbeta is responsible for skin tumour infiltration by macrophages enabling the tumours to escape immune destruction. *Immunol Cell Biol*. 2008;86:92-7.
114. Mishra PJ, Mishra PJ, Humeniuk R, Medina DJ, Alexe G, Mesirov JP, et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer Res*. 2008;68:4331-9.
115. Jotzu C, Alt E, Welte G, Li J, Hennessy BT, Devarajan E, et al. Adipose tissue derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor derived factors. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011;34:55-67.
116. Aoto K, Ito K, Aoki S. Complex formation between platelet-derived growth factor receptor β and transforming growth factor β receptor regulates the differentiation of mesenchymal stem cells into cancer-associated fibroblasts. *Oncotarget*. 2018;9:34090-102.
117. Zhang T, Lee YW, Rui YF, Cheng TY, Jiang XH, Li G. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of breast and prostate tumors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4:70.
118. Guasch G, Schober M, Pasolli HA, Conn EB, Polak L, Fuchs E. Loss of TGFbeta signaling destabilizes homeostasis and promotes squamous cell carcinomas in stratified epithelia. *Cancer Cell*. 2007;12:313-27.
119. Bierie B, Moses HL. Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:506-20.
120. Dong M, How T, Kirkbride KC, Gordon KJ, Lee JD, Hempel N, et al. The type III TGF-beta receptor suppresses breast cancer progression. *J Clin Invest*. 2007;117:206-17.
121. Hmadcha A, Martin-Montalvo A, Gauthier BR, Soria B, Capilla-Gonzalez V. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cancer Therapy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:43.
122. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med*. 2017;6:1445-51.
123. Merimi M, El-Majzoub R, Lagneaux L, Moussa Agha D, Bouhtit F, Meuleman N, et al. The Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cells for Regenerative Medicine: Current Knowledge and Future Understandings. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:661532.

124. Meirelles Lda S, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20:419-27.
125. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: Effects of dexamethasone and il-1 alpha. *J Cellular Physiol.* 1996;166:585-92.
126. Zahorec P, Koller J, Danisovic L, Bohac M. Mesenchymal stem cells for chronic wounds therapy. *Cell Tissue Bank.* 2015;16:19-26.
127. Merimi M, Buyl K, Daassi D, Rodrigues RM, Melki R, Lewalle P, et al. Transcriptional Profile of Cytokines, Regulatory Mediators and TLR in Mesenchymal Stromal Cells after Inflammatory Signaling and Cell-Passaging. *Int J Mol Sci.* 2021;22.
128. Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9:63.
129. Huayllani MT, Sarabia-Estrada R, Restrepo DJ, Boczar D, Sisti A, Nguyen JH, et al. Adipose-derived stem cells in wound healing of full-thickness skin defects: a review of the literature. *J Plast Surg Hand Surg.* 2020;54:263-79.
130. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song AG. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells.* 2019;8:784.
131. Caplan AI. What's in a name? *Tissue Eng Part A.* 2010;16:2415-7.
132. Guimarães-Camboa N, Cattaneo P, Sun Y, Moore-Morris T, Gu Y, Dalton ND, et al. Pericytes of Multiple Organs Do Not Behave as Mesenchymal Stem Cells In Vivo. *Cell Stem Cell.* 2017;20:345-59.e5.
133. Geevarghese A, Herman IM. Pericyte-endothelial crosstalk: implications and opportunities for advanced cellular therapies. *Transl Res.* 2014;163:296-306.