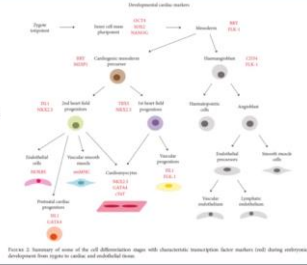


Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Kalp = Farklı Kaynaklardan Progenitor Hücrelerin Birleşimi



M. Pirmakci

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Kardiyak progenitor hücre araştırma kriterleri

- Kardiyak dokuda izlenebilme
- Kardiyak soya farklılaşabilme kapasiteleri
- Kendileri yenileyerek havuzun korunması

Hücre tipi	Temel özellikler
Kardiyak yan popülasyon hücreleri	Perivasküler hücreler (belirsiz köken), kardiyosfer költür şartları
ISL1+ kardiyak progenitorler	Gelişim sırasında çoğunlukta farklılaşmamış kardiyak progenitor popülasyonu
c-Kit+ hücreler	Gelişim sırasında kardiyovasküler progenitorler (yetişkinlerde endotelin kaderi ile sınırlı veya nispeten lokalize)
Sca-1+ hücreler	Mezenkimal hücreler ve yan popülasyon hücreleriyle benzer özellikleri paylaşan kardiyak endotel hücreleri
Epikardiyal progenitorler	Epitelden mezenkime geçiş yapabilen, gelişim sırasında multipotent progenitor potansiyeli, yetişkinlerde yeniden indukerebilir özellikte
Mezenkimal/stromal hücreler	MSC / stromal hücre belirteçlerinin ifade edilmesi, diğer MSC'ye kıyasla sınırlı multipotent potansiyel
Kardiyosfer	

M. Pirmakci

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Hücre tipi	Hücre kaderi
Kardiyak yan popülasyon hücreleri	Embriyonik: kardiyomyosit, endotelial hücreler Yetişkin: Endotelial hücreler
ISL1+ kardiyak progenitorler	Embriyonik: kardiyomyosit Yetişkin: kardiyomyosit (az)
c-Kit+ hücreler	Embriyonik: kardiyomyosit, endotelial hücreler Yetişkin: Endotelial hücreler, kardiyomyositler (az)
Sca-1+ hücreler	Embriyonik: mezenkimal, endotelial hücreler Yetişkin: kardiyomyositler (az)
Epikardiyal progenitorler	Embriyonik: kardiyomyosit, kardiyak fibroblastlar, koroner düz kas hücreleri Yetişkin: Myofibroblastlar, düz kas hücreleri
Mezenkimal/stromal hücreler	Yetişkin: Kardiyak stromal / fibroblast hücreleri, sınırlı kardiyomyosit potansiyeli

M. Pirmakci

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Hücre Tipi	Pozitif	Negatif
Kardiyak yan popülasyon hücreleri	ABC2, Sca-1, c-kit (low), CD34 (low), CD45 (low)	CD31
Sca-1+ hücreler	Sca-1	c-kit, CD34, CD45, Lin
Lin- c-kit+ hücreler	c-kit	CD34, CD45, Lin
Islet-1+ progenitor hücreler	Islet-1	Sca-1, c-kit
Kardiyosferler	c-kit, CD90, CD105, MHC, Tr1, Nkx2.5	CD34, CD45, Li

ABC2, ATP binding cassette subfamily G, member 2
Lin, lineage marker
MHC, myosin heavy chain
Sca-1, stem cell antigen 1
Tr1, troponin I.

Berile, L., Chimenti, I., Galetta, R. et al. Cardiac stem cells: isolation, expansion and experimental use for myocardial regeneration. *Nat Rev Cardiol* 4, 59–514 (2007).

M. Pirmakci

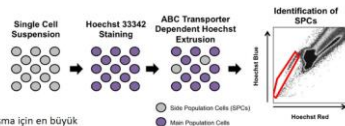
Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Kardiyak yan popülasyon hücreleri

- Hoechst 33342 - DNA bağlayıcı boyayı dışa atım (diferansiyasyon)
- P-glikoprotein veya ABCG2 gibi bir ATP bağlayıcı kaset taşıyıcısının ifadesi (akım sitometri)

- Yetişkin kalp dokusunda az sayıdadır.
- Analiz edilen toplam hücrelerin % 2'si
- Kasılan kalp miyositlerine farklılaşma veya hasarlı kalp kasının fonksiyonel onarımına katkıları bilinmemektedir



Bu hücreler arasında, kardiyomyojenik farklılaşma için en büyük potansiyel, kök hücre antijeni 1' (Sca-1) ifade eden ancak CD31' ifade etmeyen hücre popülasyonlarıdır.

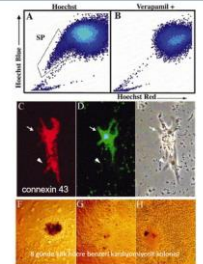
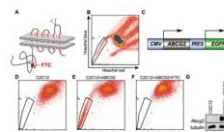
M. Pirmakci

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Hierthy AM et al. (2002) The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. *FEBS Lett* 530: 239-243

Ventrikül kaynaklı primer hücre költürleri



M. Pirmakci

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

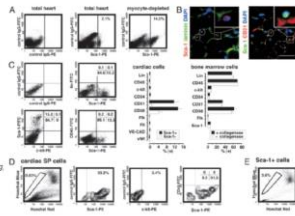
Kardiyak Kök Hücreler

Kök hücre antijeni pozitif hücre popülasyonları

- Sca-1+ küçük ve ilkel hücrelerdir.
- CD34, CD45, Lin negatif (kan)
- In vitro şartlarda (% 30 FBS ve dekametazon) ve in vivo olarak kardiyomyositler, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelere farklılaşabilir, kendi kendini yenileyebilme kabiliyetine sahip klonojenik ve multipotent hücrelerdir.

Sca-1 : Stem cells antigen-1 - Ly6a

Yetişkin fare myokardiyum



Oh H et al. (2003) Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 12313-12318

M. Pirmakiz

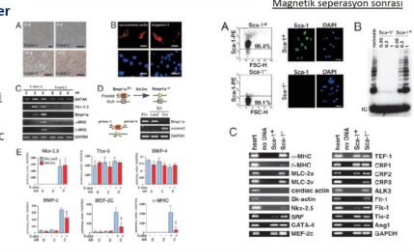
Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Sca-1+ hücreler

In-vitro farklılaşma potansiyelleri

S-aza (BMP reseptör)
Sarcomeric-actin ve troponin I
Nkx-2.5, Bmpr1a ve kardiyak MHC



M. Pirmakiz

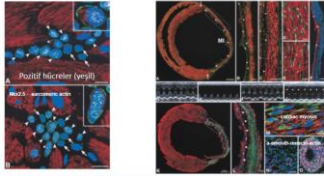
Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Sca-1+ hücreler

Beltrami, A. P., et al. (2003). Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *cell*, 114(6), 763-776.

Yetişkin sıçanlarda enfarktüs indüksiyonundan 5 saat sonra sınır bölgesine enjekte edildiğinde, bu kardiyak kök hücreler enfarktüs bölgesinde kardiyomyositler, kılcal damarlar ve arteriyollerden oluşan myokard oluşumunu indükleylebilmetedir.



M. Pirmakiz

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Islet-1+ hücre popülasyonları

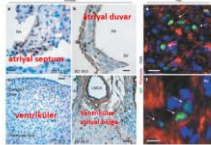
- LIM-homeodomain transkripsiyon faktörü, Islet-1 ekspresyonu ile karakterize edilen kök hücre popülasyonu (yeni doğan farelerin, sıçanların ve memeli kalplerinde tanımlanmıştır)
- Bu hücreler c-kit veya Sca-1 ifade etmez, bununla birlikte, kardiyojenezin erken aşamalarını düzenlediği bilinen transkripsiyon faktörleri Nkx2.5 ve GATA4'ü ifade ederler.
- Islet-1+ neonatal kardiyomyositlerle birlikte kültürlendiğinde, olgun kardiyomyosit fenotipine etkin olarak dönüşürler.
- Bu hücreler son derece az olduğundan ve şimdiye kadar sadece neonatal örneklerde tespit edildiğinden, uygulamaları şu anda sınırlı görünmektedir. Kültür çalışmaları sınırlı!

M. Pirmakiz

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Islet-1+ hücre popülasyonları



Sağ atriyel dokuya ve doğum sonrası 1. gün sıçan kalbinin sağ ventrikülüne gömülü Islet-1+ kardiyak prekürsörler.

8 günlük bir hastanın insan sağ atriyel dokusundaki Islet-1+ progenitörleri ve 2 günlük bir hastanın intra-atrilyal septumu.

Laugvitz KL, et al. (2005) Postnatal Islet-1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature* 433: 647-653

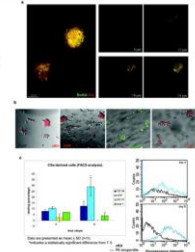
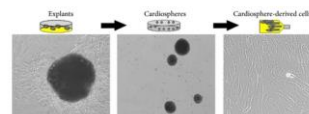
M. Pirmakiz

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Kardiyofeser

Non-adeziv substratlarda kültürlen kardiyak eksplantların hücresel büyümesinden kaynaklanan kendi kendine birleşen çok hücreli kümelerdir. Farklılaşmış hücreleri ve üç ana hücre türüne farklılaşabilen progenitörleri içerirler (kardiyomyositler, endotelial hücreler ve düz kas hücreleri)



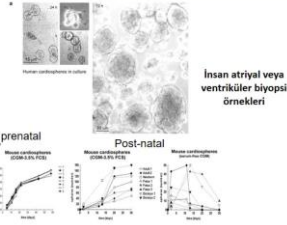
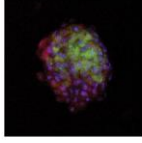
M. Pirmakiz

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Kardiyosfer

c-kit – kardiyak MHC



Messina, E., De Angelis, L., Frati, G., Morrone, S., Chimenti, S., Fiordaliso, F., ... & Giacomello, A. (2004). Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circulation research*, 95(9), 911-921.

M. Permaköz

Doku-Organ Spesifik Kök Hücreler

Kardiyak Kök Hücreler

Hücre temelli kardiyak rejeneratif tıp uygulamalarına örnekler.

Hücre Tipi	Avantajları	Dezavantajları
İskelet kası miyoblastları	Hipoksik koşullarda hayatta kalabilme Otolog kaynaktan kolayca izole edilebilme	Kardiyomyositlere transdifferansiye olamama Konak dokuda zayıf elektromekanik eşleşme
Isl-1 progenitörleri	Kendini yenileme; klonojenik ve göç eden Her üç kalp hücre nesline farklılaşabilme	Bu hücrelerin uygulama sonrası erişkin süreçte hayatta kalabildikleri bilinmemekte
Epikardiyal WT1 ve Tbx18 progenitörleri	Endojen progenitörler Her üç kalp hücre nesline farklılaşabilme	Timozin B4 ile beraber kullanımı gerekiyor Küçük bir popülasyon

M. Permaköz