

Received: March 25, 2014

Accepted: October 20, 2014

KÖK HÜCRELER ve KLİNİKTE KULLANIMLARI

Seçil ERDEN^{*1}

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü,
60250, Tokat, Türkiye

Özet

Kök hücreler, çeşitli hücre tiplerine (kemik, kıkırdak, kas, yağ, v.b.) dönüşebilme potansiyeline sahip (plastisite) farklılaşmamış hücrelerdir. Bu hücrelerin plastisiteleri, her gelişim evresinde farklı derecelerde gözlenmektedir. İzole edildikleri gelişim dönemine göre kök hücreler, embriyonik, uyarılmış pluripotent ve yetişkin hücreler olmak üzere üç ana sınıfa ayrılmaktadır. Günümüzde, klinik uygulamalarda oldukça önemli yer tutan kök hücreler (mezenkimal kök hücreler, kanser kök hücreleri, v.b.), özellikle yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde umut verici bir hücre kaynağı oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Embriyonik kök hücreler, uyarılmış pluripotent kök hücreler, yetişkin kök hücreler, kanser kök hücreleri, teşhis, tedavi

STEM CELLS AND CLINICAL APPLICATIONS

Seçil ERDEN*

Gaziosmanpaşa University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Bioengineering Department,
60250, Tokat, Turkey

Abstract

Stem cells are undifferentiated cells which have a differentiation capacity (plasticity) to the various cell types (bone, cartilage, muscle, adipose, etc.). Plasticities of these cells are observed in different degrees for each developmental stage. According to development stage from which these cells are isolated they classify into three main type and they are called embriyonic, induced pluripotent and adult stem cells. Nowadays, stem cells (mesencymal stem cells, cancer stem cells, etc.) which are very important in clinical applications constitutes a promising cell source especially for developing new diagnosis and treatment techniques.

Keywords: Embriyonic stem cells, induced pluripotent stem cells, adult stem cells, cancer stem cells, diagnosis, treatment

* Corresponding Author e-mail: secil.erden@gop.edu.tr

1. Kök Hücreler

Kök hücreler, kendisini yenileyebilme yeteneğine ve farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline sahip farklılaşmamış hücrelerdir. Bu dönüşüm, farklı gelişim evrelerinden elde edilen hücrelerde farklı derecelerde gözlenmektedir.

İki haploit gamet hücresinin (sperm ve yumurta) birleşmesiyle oluşan zigotun (totipotent) birbirini izleyen bölünmeleriyle blastokist oluşur ve bu aşamadaki hücreler bütün organizmayı oluşturmak üzere çoğalırlar, farklılaşırlar [13]. İnsanda 4-6 günlük bir blastokistin iç hücre kitlesinde yer alan bu hücreler embriyonik kök hücrelerdir ki bunlar, tüm germ tabakalarını (ektoderm, mezoderm, endoderm) ve onlardan köken alacak sistemleri oluşturabilme yeteneğindedirler (pluripotent) [9]. Embriyonik gelişimin ilerleyen dönemlerinde hücreler, uterus duvarına implante olana kadar pluripotent (yaklaşık 200 farklı tipte hücreye farklılaşabilme); implantasyondan sonra ise multipotent (üç germ tabakasına ait hücrelerden bazılarında farklılaşabilme) özellik kazanırlar [8]. Bu multipotent hücreler, gelişimin ilerleyen dönemlerinde (fötal, prenatal, postnatal, çocukluk, yetişkinlik, v.b.), gerektiğinde çoğalıp farklılaşmak üzere, çeşitli dokularda (kemik iliği, yağ, kas, v.b.) varlıklarını devam ettirirler. Bunlara yetişkin kök hücreler denir ve embriyonik kök hücrelere göre sınırlı sayıda hücre tipine farklılaşabilirler (pluripotent ya da multipotent) [2, 8].

1.1. Kök Hücrelerin Genel Özellikleri

Kök hücreler, yüksek telomeraz enzim aktivitesine sahip hücrelerdir. Bu özellikleri sayesinde, doğrusal kromozomlarının ucunda bulunan telomerlerin kısaltmaları önlenmekte; böylece, kök hücrelerin yaşlanmasının ve bölünme kapasitelerinin azalmasının önüne geçilmektedir [4].

Kök hücreler, bölünmeler esnasında bir yandan öncü hücrelere dönüşecek hücreleri üretirken bir yandan da kendi yedeklerini oluştururlar. Böylece organizmadaki kök hücre havuzu, yaşam boyu sabit büyüklükte kalmaktadır. Kök hücrelerin dışında, hücre dışı matriks bileşenleri, komşu hücreler ve salgı proteinleri tarafından oluşturulan mikroçevre (niş), kök hücre sayısını ve hücrenin bulunduğu durumu kontrol altında tutmaktadır [11].

Farklılaşma, çok hücreli organizmaları oluşturmak üzere bir araya gelmiş hücrelerin, özgün bir yapı kazanmak ve özel görevleri üstlenmek üzere geçirdikleri bir dizi değişimdir. Bu değişim, hücre dışı matriks proteinleri, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli moleküllerin yer aldığı karmaşık yolları oluşturduğu bir süreçtir. Bir hücre farklılaşmaya başlamadan önce yeterli sayıya ulaşır ve ardından, çoğalma ile ilgili mekanizmalar kapatılarak farklılaşma ile ilgili olanlar devreye girer. Bu süreçte genellikle hücre bölünme döngüsünden çıkar (G0 fazı). Farklılaşmayı uyaran ve devam ettiren etkenlerin ortadan kalkması durumunda hücre tekrar bölünme döngüsüne girer (G1 fazı) [2, 7, 9].

Kök hücreler için farklılaşma, diğer tüm hücrelerdeki farklılaşma mekanizmasına benzer şekilde yürütülür. Ancak bu hücreleri diğer hücrelerden ayıran en önemli özelliklerden biri farklılaşma

kapasitelerinin yüksek oluşudur. Bu özellikleri sayesinde, organizmadaki yapım ve onarım olaylarında önemli roller üstlenirler [9].

In vitro ortamda kök hücrelerin farklılaşması, belirli fiziksel ve kimyasal koşulların sağlanması ya da genetik programın değiştirilmesi ile başarılır. Örneğin, bir kök hücrenin kemik hücrelerine farklılaşabilmesi için kültür ortamına, belirli dozlarda deksametazon, askorbik asit ve β -fosfogliserofosfat'ın eklenmesi gereklidir. Genetik manipülasyonla farklılaştırmada ise çeşitli vektörler kullanılarak kök hücrenin genetik programı yeniden düzenlenir. Bunun en güncel örneği olarak da uyarılmış pluripotent kök hücrelerin (IPS = induced pluripotent stem cells) elde edilmesi gösterilebilir. Bu teknikte somatik hücrelerde, bazı vektörler aracılığıyla, Oct4, Sox2, c-Myc gibi embriyonik kök hücrelere özgü genler aktif hale getirilerek geriye farklılaşma (dediferansiyasyon) sağlanır [1, 7].

1.2. Kök Hücre Tipleri

1.2.1. Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik kök hücreler [EKH], döllenmeden birkaç gün sonraki blastokist aşamasından izole edilmektedirler. Bu aşamada embriyo, trofoblast adı verilen ve daha sonra plasentayı oluşturacak dış tabaka hücrelerinden, blastosöl denilen iç bölümden ve trofoblastın iç çeperine yapışık küçük iç hücre kitlesinden oluşmaktadır. Bu kitleden izole edilen EKH'ler pluripotent özelliktedirler. *In vitro*'da, sınırsız olarak çoğaltılıp istenilen her hücre tipine farklılaştırılabilmektedirler [2, 8].

1.2.2. Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler [iPS]

Uyarılmış pluripotent kök hücreler, somatik hücrelere pluripotensi genlerinin (Oct3/4, Sox2, Klf4, v.b.) aktarılması yoluyla oluşturulmaktadır. Geçmiş 2006 yılına dayanan, 2012 Nobel Ödülü'nü alan ve blastokist kullanımını gerektirmeyen bu yöntemle, pluripotent hücrelerin üretilmesi önemli bir gelişme olarak kabul edilmektedir. Özellikle EKH araştırmalarına sıcak bakmayan çevreler, IPS'lerin EKH'lere güçlü bir alternatif olduklarını savunmaktadırlar [1, 7].

1.2.3. Yetişkin Kök Hücreler

Yetişkin kök hücreler, doğum sonrasında organizmada farklı doku ve organlarda yerleşik halde bulunan multipotent kök hücrelerdir. Kendilerini yenileyebilme ve farklılaşabilme yeteneklerine sahip bu hücreler, yerleşim ve farklılaşma özelliklerine göre çeşitli alt sınıflarda (hematopoetik kök hücreler, mezenkimal kök hücreler) incelenmektedirler.

Hematopoetik kök hücreler

Hematopoez, organizmanın kan hücrelerini oluşturma sürecidir. Yetişkin kök hücre tiplerinden biri olan ve bütün kan hücrelerine dönüşme yeteneğindeki hematopoetik kök hücrelerin (HKH) gelişim ve farklılaşmaları da bu süreçte gerçekleşmektedir. Hematopoez sarı kesede başlar ve daha sonra

aort-gonad-mezonefroz bölgesi, plasenta, fetal karaciğer, timus, dalak ve kemik iliği olmak üzere birçok bölgede devam eder [2].

Embriyonik dönemde oluşan HKH'ler, kemik iliği gelişip kök hücre fonksiyonları için gereken mikroçevreyi sağlayana kadar bu bölgeler arasında göç ederler. Doğumun gerçekleşmesiyle HKH'ler kemik iliğinde yerleşik olarak görevlerini yaşam boyu sürdürürler. Hematopoetik kök hücrelerin kendilerini yenilemeleri, hücre döngüsünün G0 evresinde sessiz olarak kalmaları, adezyonları, proliferasyonları, farklılaşmaları v.b. çeşitli karmaşık olaylar kemik iliğindeki mikroçevreler ile kontrol edilir [8]. Kemik iliğinde bu kontrolü sağlayan başlıca iki farklı niş bulunmaktadır. Bunlardan biri endotel [osteoblastik] diğeri vasküler [endotelial] niştir. Endotel nişteki HKH'ler vasküler niştekilere göre sayıca daha azdır ve daha primitiftir. Vasküler niş HKH'leri farklılaşmaya daha yatkın kök hücrelerdir [2].

Günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde gerektiğinde uygulanabilen HKH transplantasyonu için kök hücreler sıklıkla kemik iliği veya periferik kandan elde edilirken; kordon kanı, üçüncü bir HKH kaynağını oluşturmaktadır. Gebelik boyunca anneyle fetus arasındaki bağlantıyı sağlayarak bebeğin besin ile oksijen gereksinimini karşılayan göbek kordonunda yer alan bu kan, HKH yönünden oldukça zengindir. Geçtiğimiz dönemlerde, doğumun ardından çöpe atılan göbek kordonu bu nedenle artık, tedavi amacıyla kullanılan bir kök hücre kaynağı haline gelmiştir. Kordon kanı, kemik iliği ve periferik kan gibi dokularla karşılaştırıldığında, daha uzun telomere ve dolayısıyla yüksek proliferatif kapasiteye, başka canlılarla yüksek uyum gücüne sahip hücreler içermesi nedeniyle, daha avantajlıdır [8].

Mezenkimal kök hücreler

Yetişkin kök hücre tipi olan mezenkimal kök hücreler (MKH), çeşitli dokulardan elde edilebilmekte ve kültür ortamında, gerekli koşullar sağlandığında, hızla çoğaltılabilmektedirler [3, 17].

MKH'ler ilk defa 1966 yılında Fridenstein ve Petrakova tarafından tanımlanmışlardır. Fridenstein, yaptığı kemik iliği kültüründe morfolojik olarak fibroblastlara benzeyen hücre kolonilerinin bulunduğunu ve bu hücrelerin kemik ve yağ hücrelerine farklılaşma yeteneğinde olduğunu göstermiştir [3].

Yüze yapışma, stromal karakterde yüzey antijenlerine (CD71, CD90, CD29, CD44 v.b.) sahip olma ve multipotent farklılaşma potansiyeli, MKH'lerin tanımlanmasında kullanılan başlıca özelliklerdir [10]. Ek olarak, çeşitli dokularda destek hücresi olarak bulunan MKH'ler, çok sayıda sitokin (interlökin 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, v.b.), enzim ve hücre dışı matriks proteini sentezlemektedir. Yüksek farklılaşma yeteneğine, düşük immünojeniteye ve immün baskılayıcı (lenfosit proliferasyonunu engellerler) özelliğe sahip olan bu hücreler, rejeneratif tıbbın çok çeşitli alanlarında kullanılabilmektedir.

MKH'ler yetişkin organizmadaki çok çeşitli dokulardan izole edilebilmekte ve uygun mikroçevre koşullarında çok çeşitli hücre ve doku tiplerine farklılaştırılabilmektedirler (Tablo 1) [17].

Tablo 1. MKH kaynağı dokular ve MKH'lerin farklılaştıkları doku tipleri [17]

| MKH'nin Elde Edildiği Başlıca Yetişkin Doku Tipleri | MKH'nin Farklılaşabildiği Başlıca Hücre / Doku Tipleri |
|---|--|
| Kemik iliği | Kemik, kıkırdak, tendon, kas, adipoz, sinir |
| Adipoz doku | Kemik, kıkırdak, tendon, kas, sinir |
| Plasenta | Kemik, kıkırdak, kemik iliği, kas, sinir |
| İskelet kası | Kemik, kıkırdak, tendon, düz ve çizgili kas, sinir |
| Beyin | Kas, sinir |
| Saç folikülü | Deri, düz kas, adipoz, beyin |
| Kornea, retina, pankreas, karaciğer, amniyotik sıvı | Kemik, kıkırdak, tendon, sinir, v.b. |

Kemik iliği bilinen en eski ve en zengin MKH kaynağı olsa bile [3,10] organizmada yaygın şekilde bulunan adipoz doku da kök hücre kaynağı olarak yaygın ve etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Adipoz dokudan MKH eldesi, kemik iliğine göre daha kolay, daha az invazif ve daha yüksek verimle [az miktarda dokudan çok sayıda kök hücre] gerçekleştirildiğinden dolayı son yıllarda sıklıkla tercih edilmektedir [6, 16, 17]. Adipoz doku kökenli mezenkimal kök hücreler [ADKH], diğer tüm MKH'ler gibi fibroblastik morfoloji gösteren, yüzeye bağımlı, spesifik yüzey fenotipine (CD45⁻, CD31⁻, CD34⁺, CD49d⁺, v.b.) sahip, multipotent özellikte, stromal hücrelerdir [17]. ADKH'lerin izolasyonunda, adipoz doku kaynağı olarak genellikle lipoaspiratlar tercih edilse de, küçük boyuttaki adipoz doku biyopsilerinden de yüksek verimle ADKH elde edilebildiği bilinmektedir [6].

Kanser kök hücreleri

Sağlıklı bir hücre, kanserleşebilmek için arka arkaya ve çok sayıda genetik mutasyon geçirmek durumundadır. Telomer kısalması nedeniyle sınırlı bölünme kapasitesine sahip hücrelerin bu büyük genetik değişimi nasıl gerçekleştirdiği ve bu farklılaşma sürecini kısa yaşam süresine nasıl sığdırdığı, uzun yıllar boyunca merak edilen bir soru olmuştur [12, 14]. Bu soru, 2000'li yılların başında yanıt bulmuş ve ilk olarak akut myeloid lösemi hastalarında tanımlanan bir hücre topluluğunun kanserleşme mekanizmasını başlattığı fark edilmiştir. Yüksek telomeraz aktivitesine sahip olmaları nedeni ile çok hızlı bir şekilde çoğalabilen bu hücreler, kanser kök hücreleri (KKH) olarak adlandırılmışlardır [5, 14].

Bazı solid kanser türlerinde de (meme kanseri, prostat kanseri, v.b.) hücre kitlesi içinde kök hücre özelliklerini barındıran belli sayıda KKH bulunmaktadır. Bunlar kendini yenileme ve çoğalma özellikleri sayesinde çoğalarak tümör kitlesinin yeniden ortaya çıkmasına ve büyümesine neden olmaktadır. Aşağıda, kanser kök hücreleri ile normal kök hücreler arasındaki benzerlikler özetlenmiştir [2, 12, 14]:

- Kendini yenileme için kullanılan ortak sinyal yolları (Wnt, Sonic Hedgehog)
- Oct4 ve Sox2 gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu

- Uzamış telomer boyu ve yüksek telomeraz aktivitesi sayesinde artmış hücre yaşam süresi
- Anjiyojenik faktörler salgılayarak anjiyogenezi uyarmak
- Metastaz ve belli bir bölgeye yerleşme (homing) ile ilgili ortak yüzey reseptörlerine sahip olmak.

2. Kök Hücrelerin Klinikte Kullanımı

MKH'ler, başta bağ doku kökenli hücreleri olmak üzere çeşitli hücelere farklılaşarak ya da çözünür faktörler sentezleyerek doku / organ rejenerasyonuna katkıda bulunmaları, *in vitro*'da kolaylıkla çoğaltılabilmeleri, hasarlı dokuya migrasyon yetenekleri ve immun baskılayıcı özellikleri nedeniyle birçok klinik uygulamada kullanım potansiyeline sahiptir. MKH'ler ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* araştırmalara literatürde fazla sayıda rastlanmaktadır; ancak, bu hücrelerin klinik uygulamaları ile ilgili yayınlar oldukça sınırlıdır. Örneğin, yapılan ön çalışmalar, MKH infüzyonunun güvenli olduğunu düşündürse de uzun süreli takip edilen hasta sayısı çok az olduğundan dolayı konu ile ilgili soru işaretleri varlığını sürdürmektedir [2]. Akut greft versus host ve Chron hastalıklarının tedavisinde, immunomodülatör etkilerinden dolayı MKH'ler, yüksek yararlılıkla kullanılmaktadır. Ek olarak, ortopedide menisküs hasarı tamirinde, kırık ve kemik defektlerinin tamirinde, osteoporoz tedavisinde, omurilik yaralanmalarında, MKH'lerin klinik uygulamaları mevcuttur [3]. Klinikte kullanımında oldukça avantajlı bu hücreler ne yazık ki bazı önemli dezavantajlara da sahiptir. Bunlardan ilki, sayılarının çok az olması nedeniyle MKH'lerin *in vitro* kültür ortamında haftalar boyunca çoğaltılması gerekliliğidir. Uzun süren kültür koşullarında, MKH'lerde meydana gelebilecek hücresel ve moleküler değişimlerin (telomer kısalması, onkojenik transformasyon, mikroorganizma kontaminasyonu, v.b.) *in vivo*'daki etkilerine dair kesin veriler olmasa da olası sakıncalar (enfeksiyon, kanser gelişimi, v.b.) bilim çevreleri tarafından endişeyle karşılanmaktadır. İkinci dezavantaj, kültürde çoğaltılan bu hücrelerin hastalarda kullanılabilmesi için tüm işlemlerin kabul edilmiş uluslararası standartlarda (*GMP, İyi Üretim Uygulamaları*) yürütülmesi gerekliliğidir. Bu koşulları sağlamak için gerekli alt yapıyı oluşturabilen laboratuvar sayısı ise oldukça kısıtlıdır. Üçüncü sırada ise, MKH'lerin kültür ortamında çoğaltılmasında kullanılan ürünlerin (serum, v.b.) klinik kullanıma uygun özelliklerde bulunmasında yaşanan zorluklar yer almaktadır.

Kanserli dokular, hem farklı morfolojideki (endotelyal, fibroblastik v.b.) somatik hücreleri hem de farklı özellik ve yapıdaki kanser hücrelerini içermeleri nedeniyle heterojen yapı gösterirler [12, 15]. Bu heterojenite nedeniyle tümör dokuları, aynı bölgede yer alsalar bile birbirlerinden farklı çoğalma kapasitesine ya da farklı metastaz özelliklerine sahip olabilirler. Diğer yandan, aynı kanser tipi, farklı bireylerde farklı yayılım gösterip, uygulanan tedaviye farklı derecelerde yanıt verebilirler. Kanserli dokularda görülen bu belirgin farklılıklardan dolayı, doğru teşhis ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Son yıllarda gerçekleştirilen kanser araştırmalarında, KKH'lerin hem kanserleşmenin başlamasında hem de malignite derecesinin belirlenmesinde oldukça önemli olduğu görülmüştür. İçerisinde KKH popülasyonu barındıran tümör dokularında, kemoterapi ve radyoterapi sonucunda, sadece kanserli

somatik hücrelerin öldürülebildiği, KKH'lerin bu tedavilere direnç gösterdiği belirlenmiştir [12, 14]. Ek olarak KKH'lerin, taşıdıkları hematopoietik markörler nedeniyle kan dolaşımına ve oradan da kemik iliğine kolaylıkla taşınabildikleri; dolayısıyla, bu hücre tipini içeren tümör dokularının metastaz yeteneklerinin de, çok yüksek olduğu bilinmektedir [14].

Kanser kök hücreleri hakkında günümüze kadar çeşitli gruplar tarafından çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiş olsa da bu alandaki bilgi birikiminin henüz yeterli olmadığı açıktır. Dolayısıyla, kanser tedavisinde çığır açacak nitelikteki KKH'lerin, hangi kanser tipinde hangi özelliklere sahip olduğunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Böylelikle, çağın vebası olarak adlandırılan kanserin teşhis ve tedavisinde ciddi bir yol katedilmiş olacaktır.

Kaynaklar

- [1] Aasen T, Belmonte, JCI [2010]. Isolation and cultivation of human keratinocytes from skin or plucked hair for the generation of induced pluripotent stem cells. *Nature Protocols*, 5[2]: 3171-382.
- [2] Akar AR, Arat M, Beksaç M, Can A, Çamurdanoğlu BZ, Çetinkaya DU, Elçin YM, Kansu E, Kırık D, Özçelik T, Özden İ, Şahin G [2009]. Türkiye Bilimler Akademisi Raporları, 20, Ankara, 113s.
- [3] Barry FP, Murphy JM [2004]. Mesenchymal Stem Cells: Clinical applications and biological characterization. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36: 568-584.
- [4] Deliloğlu Gürhan Sİ, Özen MÖ, Sözer P, Lülecı İ [2009]. Kök hücreler ve doku mühendisliği, *Sağlıkta Birikim*, 1[5]: 143-168.
- [5] Ghiaur G, Gerber J, Jones RJ [2012]. Concise review: Cancer stem cells and minimal residual disease. *Stem Cells*, 30: 89 – 93.
- [6] Gimble JM, Guilak F [2003]. Adipose-derived adult stem cells: Isolation, characterization and differentiation potential, *Cytotherapy*, 5[5]: 362-369.
- [7] Kapinas K, Grandy R, Ghule P, Medina R, Becker K, Pardee A, Zaidi SK, Lian J, Stein J, Wijnen AV, Stein G, [2013]. The abbreviated pluripotent cell cycle, *Journal of Cellular Physiology*, 228: 9-20.
- [8] Lanza R, Klimanskaya I [2009]. Essential Stem Cell Methods, Academic Press Elsevier, USA, 608p.
- [9] Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger CA, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J [2004]. Molecular Cell Biology, W. H. Freeman and Company, New York, 1050p.
- [10] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR [1999]. Multilineage potential of adult mesenchymal stem cells, *Science*, 284: 143-147.
- [11] Polak JM, Bishop AE [2006]. Stem cells and tissue engineering: past, present, and future, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1068: 352–366.
- [12] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weismann IL [2001]. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature*, 414: 105 – 111.

- [13] Sadler TW [2005]. Langman's Medikal Embriyoloji, [Çev. A. C. Başaklar], Palme Yayınları, 303, Ankara, 507s.
- [14] Spillane JB, Henderson, MA [2007]. Cancer stem cells: a review. *ANZ Journal of Surgery.*, 77: 464 – 468.
- [15] Stolpe, A [2013]. On the origin and destination of cancer stem cells: a conceptual evaluation. *American Journal of Cancer Research*, 3[1]: 107 – 116.
- [16] Zhu Y, Liu T, Song K, Fan X, Ma X, Cui Z [2008]. Adipose-derived stem cell: a better stem cell than BMSC, *Cell Biochemistry and Function*, 26: 664-675.
- [17] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, Daniel AU, Huang JI, Mizuno H, Alfonso Z, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH [2002]. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells, *Molecular Biology of the Cell*, 13: 4279-4295.