

Endometriyumun rejenerasyon kapasitesi: Endometrial kök hücreler

Regeneration capacity of the endometrium: endometrial stem cells

Çağdaş Şahin, Ali Akdemir, Murat Ulukuş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Endometriyum her ay gerçekleşen çoğalma ve dejenerasyon döngüsü nedeniyle postpubertal ve premenopozal dönemler arasında yüksek bir rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Bu yapı içerisinde görev alan kök hücrelerin varlığına dair çalışmalar son 10 yıl içerisinde giderek artmıştır. Elde edilen sonuçlar endometriyumda kök hücrelerin varlığını desteklemekte, ancak bu hücreleri tespit etmek için spesifik hücre yüzey belirteçleri hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süreç içerisinde, PDGFR- β (platelet derived growth factor receptor-beta) ve SUSD2 (sushi domain containing 2) gibi daha çok endometrial stromal kök hücrelere yönelik olmak üzere bazı spesifik hücre yüzey belirteçleri de saptanmıştır. Bu hücrelerin daha spesifik bir şekilde tanımlanmaları, nedenleri tam açıklanamamış birçok endometrial patolojinin anlaşılması için de yol gösterici olabilir. Bu veriler bize yapılacak çalışmalar ışığında endometrial kaynaklı kök hücrelerin rejeneratif tıpta kullanım alanı bulacağına işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Endometriyum; menstrüasyon; rejenerasyon; kök hücre.

ABSTRACT

Endometrium has a high regenerative capacity between post-pubertal and pre-menopausal periods due to its proliferation and degeneration cycle which occur every month. Studies concerning the presence of stem cells that function in this structure have gradually increased in the last 10 years. Obtained results support the presence of stem cells in endometrium, but more studies are needed regarding specific cell surface markers to detect these cells. During this process, some specific cell surface markers, particularly related to endometrial stromal stem cells such as platelet derived growth factor receptor-beta (PDGFR- β) and sushi domain containing 2 (SUSD2), were also determined. Defining these cells more specifically may be a guide in understanding many endometrial pathologies, causes of which could not have been clarified exactly. In light of further studies, these data indicate that endometrial-derived stem cells will find utilization area in regenerative medicine.

Keywords: Endometriyum; menstruation; regeneration; stem cell.

İnsan endometriyumu anatomik ve fonksiyonel olarak iki kısımdan oluşmaktadır.^[1] Endometriyumun üst $2/3$ kısmını oluşturan bölümü endometriyumun fonsiyonel kısmıdır ve burada endometrial glandüler yapılar gevşek vakülerize bir stroma içerisinde yer alırlar. Endometriyumun fonksiyonel tabakasının bir kısmı menstrüel period süresince mens kanaması ile dökülmekte ve tekrar rejenere olmaktadır.^[2] Endometriyumun oluşturan ikinci kısım ise bazal tabakadır. Bu kısım içerisinde glandüler bezlerin bazal tabakaları geniş damarların bulunduğu yoğun bir stro-

ma içerisinde bulunmaktadır. Endometriyumun fonsiyonel tabakası seks steroid hormonlarına duyarlıdır ve bu steroid hormonlarının etkisi ile menstrüel siklus boyunca çoğalma ve yıkılma periyodları göstermektedir.^[3] Stratum basale tabakasında seks steroidlerinin etkisi bulunmamaktadır ancak menstrüel kanama ile dökülen endometriyumun tekrar rejenere olmasında görev almaktadır.^[3] Her ay siklik şekilde dökülen ve tekrar rejenere olan endometriyumun bu rejenerasyon kapasitesi hematopoetik, epidermis ve intestinal dokulara benzemektedir.

Erişkin kök hücrelerin tanımlanmaları neredeyse vücuttaki tüm organlarda gittikçe artmaktadır. Bu hücreler kendilerini yenileme kapasitelerine sahip oldukları gibi farklı hücre tiplerine de farklılaşma yetisine sahip hücrelerdir ve buldukları dokunun rejenerasyon kapasitesine katkıda bulunmaktadır. Bu hücrelerin dokuda varlıklarının gösterilmesi için çeşitli tanımlayıcı hücre belirteç çalışmaları devam etmektedir. Dokuda yer alan erişkin kök hücrelerinin total hücre popülasyonunun sınırlı bir kısmını oluşturmasına rağmen, özellikle belli dokularda meydana gelen hasara yanıt olarak doku rejenerasyonuna destek amacıyla periferden kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin hasarlanan dokuda toplandığı, doku hemostazını ve rutin hücre dönüşümünde replasman hücrelerini sağlayarak hasarlanan dokuların onarımına katkıda buldukları gösterilmiştir.^[4]

Diğer bir önemli kök hücre popülasyonu da embriyonik kök hücrelerdir. Bu hücrelerin farklılaşma ve çoğalma kapasiteleri erişkin kök hücrelere göre daha fazla olmasına karşın dokuda teratom oluşturma kapasiteleri klinik kullanımlarının önündeki en büyük engeldir.^[5] Bu durum erişkin kök hücrelerinin klinik kullanımda daha ön plana çıkmasını sağlamaktadır.

Kök hücrelerin fonksiyon gösterebilmesinde içinde bulunduğu çevrenin etkisi de yadsınamaz şekilde önemlidir. Endometrial kök hücre nişi adı verilen bu çevrenin kök hücre fonksiyonlarının yerine getirilmesinde en az hücrenin kendisi kadar önemi vardır. Yapılan son çalışmalar kök hücrenin doku içerisinde canlı kalabilmesi ve fonksiyonunu devam ettirebilmesi için başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir ve bunlar da muhtemel olarak nişden kaynaklanmaktadır.^[4]

ENDOMETRİAL KÖK HÜCRELERİN VARLIĞINA DAİR KANITLAR

Endometrium histolojik olarak epitelial ve stromal komponentlerden oluştuğundan epitelial ve mezenkimal kök hücrelerin ortaya konmasına yönelik çalışmalar yürütülmüştür.^[6]

Endometrial bezlerin bazal kısımları endometriumun bazal tabakasında bulunmakta ve menstrüel kanama ile dökülen bezlerin rejenerasyonunu sağlamaktadır. Epitelial kök hücrelerin böyle bir alanda yerleştikleri düşünülmüş ve histerektomi

materyellerinden elde edilen doku örneklerinde ilk kez koloni oluşturan birim (colony-forming unit; CFU) hücreler olarak tanımlanmışlardır.^[7] Bu çalışmalarda histerektomi materyellerinden elde edilen epitelial (EpCAM+) ve stromal (EpCAM-) hücreler kültüre edilmiş ve kültürde epitelial hücrelerin %0.22'sinin, stromal hücrelerin ise %1.25'inin koloniler oluşturdukları tespit edilmiştir. Bu kolonilerin büyük bir çoğunluğu küçük kolonilerdir (small colony) ancak epitelial kolonilerin %37'si, stromal kolonilerin ise 60'da birini büyük koloniler (large colony) oluşturmaktadır.^[7] Bu büyük kolonileri oluşturan hücrelerin kendini yenileme kapasitesine sahip oldukları ve *in vitro* ortamda kendini ikiye katlama yetisinin 34 popülasyon ile yüksek çoğalma kapasitesine sahip olduğu ve epitelial large kolonilerin glandüler epitele, stromal large kolonilerin ise adipositlere, kondrositlere, osteoblastlara ve düz kas hücrelerine farklılaşabildikleri gösterilmiştir.^[8] Bu stromal large koloni hücrelerinin tipik mezenkimal kök hücre yüzey belirteçlerine (CD105, CD73 ve CD90 gibi) sahip oldukları da tespit edilmiştir.^[9] Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda epitelial progenitor hücrelere spesifik hücre yüzey belirteçleri tespit edilememiştir. Ancak bazı çalışmalarda Stage-specific embryonic antigen 1 (SSEA-1 veya CD15) ve leucine-rich repeat containing G-protein-coupled receptor 5 (LGR5) gibi yüzey belirteçlerinin endometrial epitelial kök hücreler için yüzey belirteci olarak kullanılabileceği ancak bu belirteçler açısından pozitif olan hücreler için kök hücre özelliği gösterip gösteremediğine dair çalışmaların yapılması gerektiği önerilmektedir.^[10,11] Kültürlerde küçük kolonilerdeki hücrelerin ise kendini yenileme kapasitelerinin kısıtlı olduğu ve farklılaşma gösteremedikleri saptanmıştır. Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda endometriumda küçük oranda epitelial ve stromal (mezenkimal kök hücre benzeri) doku içerisinde, kök hücre özelliği gösterebilen hücrelerin varlığı ortaya konulmuştur.

Mezenkimal kök hücreler ilk kez kemik iliğinde tanımlanmıştır. Bu hücrelerin sahip oldukları plastik yüzeylere yapışma yeteneği, kolojenik yapısı, osteosit, kondrosit, adiposit gibi çeşitli hücrelere farklılaşma özellikleri ve sahip oldukları yüzey belirteçleri (CD29+, CD44+, CD73+, CD90+, CD105+, CD146+) ile hematopoetik kök hücrelerden ayırt edilmişlerdir.^[9] Endometrium içerisinde bazalis ve fonksiyonals tabakaları içerisindeki damarlar çevresinde yerleşmiş olan kemik iliği

kaynaklı mezenkimal kök hücreler ile benzer yüzey belirteçleri gösteren ve aynı zamanda PDGFR- β (platelet derived growth factor receptor- β) ve SUSD2 (sushi domain containing 2) gibi belirteçlere de sahip olan hücreler endometrial mezenkimal kök hücreler olarak tanımlanmışlardır ve bu hücrelerin kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler ile *in vitro* koşullarda benzer özellikler gösterdikleri saptanmıştır.^[12-14] Yapılan bir ksenograft model çalışmasında SUSD2+ endometrial mezenkimal kök hücrelerin immün sistemi baskılanmış farelerin böbrek kapsülü altına yerleştirildiklerinde, renal parankimal damar duvarları çevresinde endometrial stroma oluşturabildikleri gözlenmiştir.^[10] Yapılan çalışmalarda endometrial stroma içerisinde CD146+, PDGFR- β + hücrelerin endometrial stromal hücrelerinin %1.5'ini oluşturduğu gösterilmiştir.^[10] SUSD2+ hücrelerin atrofik veya östrojen tedavisi almış postmenopozal endometriumlarda varlığına rastlanmıştır.^[11] Ancak bu hücrelerin yüzdesi premenopozal endometriuma kıyasla miktar olarak ve *in vitro* koşullarda farklılaşma kapasitesi daha azdır.

ENDOMETRİAL KÖK HÜCRELERİN VARLIĞINA DAİR HAYVAN ÇALIŞMALARI

Farelerde ve sıçanlarda mestruel kanama görülmemesine karşın endometriyumda rejenerasyon ve atrofi süreçleri hormon bağımlı olarak görülmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda endometrial kök hücrelerin tespitinde bir DNA sentez belirteci olan 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU)'den faydalanılmıştır. Bu belirteç DNA'yı işaretlemekte ve hücrenin replike olması ile çoğalan hücrelerde gittikçe dilüe olmakta ve tespit edilebilir seviyelerin altına inmektedir, ancak kök hücreler gibi istirahat halinde olan veya yavaş replike olan hücrelerde ise tespit edilebilir düzeylerde kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda endometriyumda BrdU ile işaretlenip tespit edilebilir düzeyde kalan hücreler label retaining hücreler (LRC) olarak adlandırılmış ve fare endometriyumunda endometrial kök hücrelere aday hücreler olarak değerlendirilmişlerdir.^[12] Bu tekniğe göre 56 günlük hücre siklusu sonrasında endometrial epitelial hücrelerin %3'ünün, 84 günlük hücre siklusu sonrasında ise endometrial stromal hücrelerin %6'sının endometrial kök hücrelere aday olan BrdU ile işaretlenmiş hücrelerden oluştuğu tespit edilmiştir.^[12] Farklı çalışmalarda farklı LRC düzeylerinden bahsedilmektedir. Bu

sonuçlardaki farklılık değerlendirmenin, BrdU'nun kullanılma zamanı ve kullanıldıktan sonraki farklı sayıda hücre siklusu sonrası yapılmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda endometrial stromal LRC hücrelerinin endometrial-myometrial bileşkede luminal epitelyumun altında veya perivasküler bölgede yerleştikleri gösterilmiştir.^[12] Bu hücrelerin kök hücre belirteçlerinden Oct-4, c-Kit,^[13] CD 140, CD146, CD44, CD90 ve Sall4'ü eksprese ettikleri saptanmıştır.^[15,16] Epitelial LRC hücreleri, epitelial hücrelerin yüksek çoğalma özelliklerinden dolayı çok kısa bir süre persiste ettiklerinden zor tespit edilmektedirler.^[12] Bu hücrelerin yerleşim yeri olarak glandüler epitelden çok luminal epitelde yerleştikleri ve östrojen reseptörüne sahip olmadıkları gösterilmiştir.^[12] Bu hücrelerin östrojene yanıt olarak çoğalma göstermelerinde ise komşu östrojen reseptörüne sahip hücrelerin rol oynadıkları düşünülmektedir.^[14]

SİDE POPÜLASYON (SP) HÜCRELERİ

Sahip oldukları ABCG2 membran transporteri ile Hoechst 33342 DNA boyasını hücre dışına pompalama özelliğine sahip hücreler endometriyumda SP hücreleri olarak tanımlanmıştır.^[15] Taze elde edilen endometrial hücrelerin yaklaşık %5'ini SP hücrelerinin oluşturduğu gösterilmiştir.^[17] Bu hücrelerin endometriyumda kan damarları çevresinde, hem bazal hem de fonksiyonel tabakalar içerisinde yerleştikleri gösterilmiştir.^[17] Yapılan flow sitometrik çalışmalarda SP hücrelerinin CD31+ endotelial hücrelerden (%51), CD326+ (EpCAM) epitelial hücrelerden (%27) ve CD10+ veya PDGFR- β + stromal hücre (%10-14) gruplarından oluştukları gösterilmiştir.^[16] Benzer yerleşimde bulunan ve main popülasyon (MP) hücreleri olarak adlandırılan hücreler ise Hoechst boyasını hücre dışına çıkarma yetilerinin olmaması ile SP hücrelerinde ayrılırlar. Side popülasyon hücrelerinin CD146+, PDGFR- β + perivasküler stromal hücreler tarafından zengin olmasına karşın, SUSD2+ hücreler SP ve MP hücre popülasyonu içerisinde eşit oranda tespit edilmiştir.^[16] Epitelial ve stromal SP hücrelerinin, mezenkimal kök hücrelerin tipik *in vitro* karakteristiklerine sahip oldukları ve matür hücreler ile embriyonik kök hücreler arasında bir düzeyde telomeraz aktivitesine sahip oldukları gösterilmiştir.^[18] Taze olarak dokudan elde edilen SP hücrelerinin %85'nin erişkin kök hücrelerde olduğu gibi hücre siklusunun G0 fazında bulunduğu ve bu hücrelerin kültüre

edildikleri zaman kolonojenik özellik göstererek G1 ve G1/S/M fazlarına girdikleri gösterilmiştir.^[19] Yapılan bir çalışmada lentivirüslerin eksprese ettikleri bir protein olan Tandem Tomato (TdTom) proteininin kırmızı floresan ile işaretlenerek SP ve MP hücrelerinin transfeksiyonla işaretlenmesi ile elde edilen hücrelerin, işaretlenmemiş unfraksiyone endometrial hücre süspansiyonları ile ayrı ayrı karıştırıldıktan sonra (bu hücreler ile karıştırılma nedeni kök hücrelerin dokuya yerleşimine yardımcı olacak niş hücrelerinin sağlanması içindir) immün sistemi baskılanmış farelerin böbrek kapsülü altına yerleştirilmişlerdir. Buradan elde edilen doku örnekleri incelendiğinde, SP hücrelerinin verildiği ksenogreftlerde tam olarak bir endometrial dokunun oluştuğu ve oluşan dokunun görüntü analizlerinde TdTom+, vimentin+ hücrelerin stromaya, TdTom+, sitokeratin+ hücrelerin epitele, TdTom+, CD31+ hücrelerin ise endotel oluşumuna MP hücrelerine göre daha fazla katkı sağladıkları gösterilmiştir.^[16] Bu sonuçlar bize endometrium oluşumunda SP hücrelerinin katkısının fazla olduğunu göstermekte ancak tüm bu yapının oluşturulmasında SP popülasyonu içerisindeki sadece tek bir hücrenin görev aldığını göstermemektedir. Ancak vasküler ve perivasküler alanlarda daha fazla SP hücre yoğunlaşması, SP hücrelerinin bu dokuların oluşumunda temel olduğunu düşündürmektedir.

ENDOMETRİAL MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN PLASTİSİTE KAPASİTESİ

Yapılan çalışmalarda endometrial mezenkimal kök hücrelerin *in vitro* olarak kondrosit,^[20] adiposit^[21] ve hematopoetik^[22] farklılaşma gösterebildikleri saptanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada endometrial mezenkimal kök hücrelerin insülin ve glukagon sekrete eden endodermal pankreatik hücrelere farklılabildikleri ve bu hücrelerin immün sistemi baskılanmış farelerde oluşturulan diyabet modelinde kan şekeri düşürdükleri tespit edilmiştir.^[23] Bu ksenogreft fare modellerinin serumları incelendiğinde ise insan insülini tespit edilmiştir.^[23] Yapılan bir diğer çalışmada ise endometrial mezenkimal hücrelerin *in vitro* ortamda hepatosit benzeri hücrelere farklılabildikleri ve bu hücrelerin üre salgılayabildikleri ve amonyumu metabolize edebildikleri gösterilmiştir.^[24] Endometrial mezenkimal hücrelerin ektodermal farklılaşma gösterebildikleri de saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada dopaminerjik nöronlara farklılaşan hücrelerin nöronal kök hücre belirteçlerini ve dopamin sentezinde görev alan tirozin hidroksilazı eksprese ettikleri ve bu hücrelerin parkinson modeli oluşturulmuş farelerin substantia nigrasına nakledildiklerinde dopamin düzeylerinde kısmi düzelme olduğu saptanmıştır.^[25]

MENSTRÜEL KANDA BULUNAN ENDOMETRİAL KÖK HÜCRELER

Perivasküler yerleşimde bulunan endometrial mezokimal kök hücrelerin, endometriumun dökülmesiyle oluşan menstrüel kanama içerisinde de bulunabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda toplanan menstrüel kanın kültüre edilmesi sonucunda kemik iliği kaynaklı mezokimal kök hücre davranışı gösteren hücrelerin bulunduğu saptanmıştır.^[26] Menstrüel kanın çoğunlukla mezokimal hücrelerden oluştuğu, epitelial hücrelere ise pek rastlanmadığı ifade edilmektedir. Bu durumun incelemede mezokimal hücrelerin yoğunluğundan dolayı epitelial hücrelerin gözden kaçmış olabileceği yorumu getirilmiştir ancak epitelial kök hücreler daha çok endometriumun bazal tabakasında yerleşmiş olduklarından dolayı menstrüel kanda bu hücrelere rastlanması çok da beklenmemektedir.^[27] Menstrüel kandan elde edilen mezokimal kök hücrelerin hücre tedavilerde kullanılabilineceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.^[28,29] Yine yapılan çalışmalarda menstrüel kandaki bu hücrelerin mezokimal kök hücreler kadar telomeraz reverse transkriptaz (hTERT) eksprese ettikleri ve telomeraz aktivitesi gösterdikleri saptanmıştır.^[30] Bu hücreler kök hücre özelliği taşıdığından plastisite özellikleri vardır ve adipojenik, kondrojenik ve osteojenik yönde farklılaşabildikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[31,32] Bu hücrelerin aynı zamanda stromal mezokimal kök hücreler gibi hepatositlere yani endodermal hücrelere de farklılaşabildikleri saptanmıştır.^[33]

ENDOMETRİAL REJENERASYONDA KEMİK İLİĞİ KAYNAKLI KÖK HÜCRELERİN ROLÜ

Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin vücutta çeşitli hücrelere farklılabildikleri ve bu hücrelerden birinin de endometrium olduğu gösterilmiştir.^[34,35] Kemik iliği içerisinde hematopoetik, mezokimal ve endotelial kök hücrelerin

yanı sıra daha fazla oranda çeşitli evrelerde bulunan miyeloid hücreler bulunmaktadır. Kemik iliği nakli olan hastalarda verici hücrelerinin alıcının endometriyumunda varlığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[36] Ancak verilen kemik iliği içerisinde çok sayıda miyeloid ve lenfoid hücrelerde bulunduğundan verici kemik iliği kaynaklı kök hücrelerinden farklılaşmış endometrial hücrelerin tespitinde verici miyeloid ve lenfoid hücrelerinin ayırt edilmesi önem taşımaktadır. Bu hücrelerin tespiti insan lökosit antijen (HLA) uyumsuz kemik iliği nakli yapılan olgularda yapılmıştır.^[36] Bu olguların endometriyumlarında verici HLA'sına sahip hücreler gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve immünohistokimyasal yöntemlerle saptanmış ve yerleşim yerleri değerlendirilmiştir. Epitelial hücrelerin %48'inin ve stromal hücrelerin %52'sinin bu hücreler tarafından oluşturulduğu saptanmıştır. Erkekte kadına kemik iliği nakli yapıldığında, Y kromozomunu tespit etmeye yönelik yöntemler sayesinde, endometriyumda Y kromozomu taşıyan hücrelerin tespit edildiği benzer çalışmalarda gösterilmiştir.^[37] Ancak bu hücrelerin endometrial SP hücrelerine katkı sağlamadığı, sadece endometrial rejenerasyonda görev aldığı sonucuna varılmıştır.^[28] Yapılan hayvan çalışmalarında endometriyumun hormonal siklik dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinin kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin endometriyumda toplanmasına etkili olmadığı ancak endometriyumda meydana gelen bir travmanın kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin stromal toplanmasını artırabildiği gösterilmiştir.^[29]

POSTMENOPAZAL PERİYOTTA ENDOMETRİAL KÖK HÜCRELER

Postmenopozal dönemde atrofik endometriyumun ekstresek kullanılan östradiol valerat tedavisi sonrasında premenopozal bir endometriyum gibi kalınlaşma gösterebildiği ve rejenera olan endometriumdaki stromal kök hücrelerin premenopozal dönem endometriumu ile benzer olduğu gösterilmiştir.^[11] Östrojen tedavisi yapılan ve yapılmayan endometriyum arasında endometriyumun vaskülaritesi açısından oluşan farklılıkta SUSD2+ hücrelerin rolü olduğu düşünülmektedir. Farklı olarak SSEA-1+ hücrelerin tüm postmenopozal bazal endometrial hücrelerde varlığı gösterilmiş ancak bu hücrelerin postmenopozal endometriyumda rejenerasyondaki rolü bilinmemektedir.

ENDOMETRİAL KÖK HÜCRELERİN KLİNİK KULLANIMDA YERİ

Diğer kök hücre kaynakları ile karşılaştırıldığında endometrial dokunun ulaşılabilirliğinin kolay olması ve menstrüel kan gibi kök hücre varlığı gösterilmiş bir kaynak göz önünde bulundurulduğunda endometrial kök hücrelerin rejeneratif tıpta kullanımını umut vaat etmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında insan menstrüel kanından elde edilen stromal hücrelerin sıçanda oluşturulan kardiyak enfark alanlarına verilmesi ile kardiyomyositlere farklılaşabildiği ve kardiyak fonksiyonda iyileşme sağladığı,^[31] benzer olarak Duchenne musküler atrofisi oluşturulmuş fare modelinde kullanılması ile de bu hücrelerin iskelet kası hücrelerine farklılaşabildikleri,^[32] siklofosamid ile over yetmezliği oluşturulmuş fare modelinde kullanımı ile de over fonksiyonların da iyileşme sağladığı ve normal folikül gelişiminde artma olduğu gösterilmiştir.^[38] Endometrial kök hücrelerin tedavi amacı ile kullanıldığı insan çalışmalarına bakacak olursak, kalp yetmezliği gelişmiş hastalarda menstrüel hücrelerin kullanıldığı RECOVER-ERC faz II çalışması bulunmaktadır. Çalışma 2012 yılında başlatılmış ve 2013 yılında ilk raporu yayınlanmıştır, ancak çalışmanın klinik sonuçları halen yayınlanmamıştır.^[34] Yapılan çalışmalarda mezenkimal kök hücrelerin anti-inflamatuar ve immünmodülatör fonksiyonlara sahip oldukları da gösterilmiştir.^[35] Bu fonksiyoları IL-10, prostaglandin E2, TGF- β gibi mediatörler salgılayarak T, B ve doğal öldürücü (natural killer; NK) hücre aktivetelerini baskılayarak göstermektedirler.^[35] Mezenkimal kök hücrelerin bu özelliklerinden faydalanılarak endometrial mezenkimal kök hücrelerin kullanıldığı otoimmün bir ensefalomyelit modelinde nöroinflamasyonda,^[39] ülseratif kolit modelinde ise bağırsak inflamasyonunda azalma sağladıkları gösterilmiştir.^[40]

Sonuç olarak, yapılan *in vitro* ve *in vitro* çalışmalar endometrial mezenkimal ve epitelial kök hücrelerin varlığını desteklemektedir. Bu hücrelere yönelik spesifik hücre belirteçlerinin ortaya konulması bunların diğer doku kök hücreleri ile karşılaştırılmalarını kolaylaştıracak ve rejeneratif tıpta saf olarak kullanımlarını sağlayacaktır. Bugün endometrial mezenkimal kök hücreler daha spesifik bir şekilde ortaya konulmuşken, endometrial epitelial kök hücreleri tanımlamaya yönelik daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometrial kök hücreler üzerinde yapılacak çalışmalar endometrium kaynaklı patolojilerin aydınlatılmasında bize yol gösterecek ve diğer kök hücre kaynaklarına göre elde edilmesi daha kolay olan menstrüel endometrial kök hücreler gibi hücrelerin rejeneratif tıpta tedavi amaçlı kullanım alanlarının ortaya konmasını sağlayacaktır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Padykula HA, Coles LG, McCracken JA, King NW Jr, Longcope C, Kaiserman-Abramof IR. A zonal pattern of cell proliferation and differentiation in the rhesus endometrium during the estrogen surge. *Biol Reprod* 1984;31:1103-18.
- Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2005;84:1124-30.
- Teixeira J, Rueda BR, Pru JK. Uterine stem cells. *Stem Book* [Internet]. Cambridge: Harvard Stem Cell Institute; 2008 Sep 30.
- Li L, Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005;21:605-31.
- Lees JG, Lim SA, Croll T, Williams G, Lui S, Cooper-White J, et al. Transplantation of 3D scaffolds seeded with human embryonic stem cells: biological features of surrogate tissue and teratoma-forming potential. *Regen Med* 2007;2:289-300.
- Gargett CE, Nguyen HP, Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:235-51.
- Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod* 2004;70:1738-50.
- Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod* 2009;80:1136-45.
- 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.
- Valentijn AJ, Paliat K, Al-Lamee H, Tempest N, Drury J, Von Zglinicki T, et al. SSEA-1 isolates human endometrial basal glandular epithelial cells: phenotypic and functional characterization and implications in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:2695-708.
- Gil-Sanchis C, Cervelló I, Mas A, Faus A, Pellicer A, Simón C. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 (Lgr5) as a putative human endometrial stem cell marker. *Mol Hum Reprod* 2013;19:407-14.
- Ulrich D, Tan KS, Deane J, Schwab K, Cheong A, Rosamilia A, et al. Mesenchymal stem/stromal cells in post-menopausal endometrium. *Hum Reprod* 2014;29:1895-905.
- Masuda H, Anwar SS, Bühring HJ, Rao JR, Gargett CE. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant* 2012;21:2201-14.
- Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod* 2007;22:2903-11.
- Chan RW, Gargett CE. Identification of label-retaining cells in mouse endometrium. *Stem Cells* 2006;24:1529-38.
- Cervelló I, Martínez-Conejero JA, Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. *Hum Reprod* 2007;22:45-51.
- Cao M, Chan RW, Yeung WS. Label-retaining stromal cells in mouse endometrium awaken for expansion and repair after parturition. *Stem Cells Dev* 2015;24:768-80.
- Chan RW, Kaitu'u-Lino T, Gargett CE. Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration. *Reprod Sci* 2012;19:102-14.
- Challen GA, Little MH. A side order of stem cells: the SP phenotype. *Stem Cells* 2006;24:3-12.
- Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, et al. Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration. *PLoS One* 2010;5:10387.
- Miyazaki K, Maruyama T, Masuda H, Yamasaki A, Uchida S, Oda H, et al. Stem cell-like differentiation potentials of endometrial side population cells as revealed by a newly developed in vivo endometrial stem cell assay. *PLoS One* 2012;7:50749.
- Cervelló I, Gil-Sanchis C, Mas A, Delgado-Rosas F, Martínez-Conejero JA, Galán A, et al. Human endometrial side population cells exhibit genotypic, phenotypic and functional features of somatic stem cells. *PLoS One* 2010;5:10964.
- Tsuji S, Yoshimoto M, Takahashi K, Noda Y, Nakahata T, Heike T. Side population cells contribute to the genesis of human endometrium. *Fertil Steril* 2008;90:1528-37.
- Wolff EF, Wolff AB, Hongling Du, Taylor HS. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis. *Reprod Sci* 2007;14:524-33.

25. Ai J, Shahverdi AR, Barough SE, Kouchesfehiani HM, Heidari S, Roozafzoon R, et al. Derivation of Adipocytes from Human Endometrial Stem Cells (EnSCs). *J Reprod Infertil* 2012;13:151-7.
26. Wang J, Chen S, Zhang C, Stegeman S, Pfaff-Amesse T, Zhang Y, et al. Human endometrial stromal stem cells differentiate into megakaryocytes with the ability to produce functional platelets. *PLoS One* 2012;7:44300.
27. Li HY, Chen YJ, Chen SJ, Kao CL, Tseng LM, Lo WL, et al. Induction of insulin-producing cells derived from endometrial mesenchymal stem-like cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335:817-29.
28. Yang XY, Wang W, Li X. In vitro hepatic differentiation of human endometrial stromal stem cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2014;50:162-70.
29. Wolff EF, Gao XB, Yao KV, Andrews ZB, Du H, Elsworth JD, et al. Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model. *J Cell Mol Med* 2011;15:747-55.
30. Koks CA, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Evers JL. Adhesion of shed menstrual tissue in an in-vitro model using amnion and peritoneum: a light and electron microscopic study. *Hum Reprod* 1999;14:816-22.
31. Gargett CE, Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol Hum Reprod* 2010;16:818-34.
32. Ulrich D, Muralitharan R, Gargett CE. Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1387-400.
33. Khoury M, Alcayaga-Miranda F, Illanes SE, Figueroa FE. The promising potential of menstrual stem cells for antenatal diagnosis and cell therapy. *Front Immunol* 2014;5:205.
34. Meng X, Ichim TE, Zhong J, Rogers A, Yin Z, Jackson J, et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J Transl Med* 2007;5:57.
35. Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant* 2008;17:303-11.
36. Khanjani S, Khanmohammadi M, Zarnani AH, Akhondi MM, Ahani A, Ghaempanah Z, et al. Comparative evaluation of differentiation potential of menstrual blood- versus bone marrow-derived stem cells into hepatocyte-like cells. *PLoS One* 2014;9:86075.
37. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105:369-77.
38. Du H, Taylor HS. Stem cells and female reproduction. *Reprod Sci* 2009;16:126-39.
39. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004;292:81-5.
40. Ikoma T, Kyo S, Maida Y, Ozaki S, Takakura M, Nakao S, et al. Bone marrow-derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:608.