



2012 YILI GEBİP VE TEÇEP ÖDÜLLERİ SAHİPLERİNİ BULDU



TÜBA
Genel Kurul
Toplantısı Yapıldı



TÜBA
Türk Dünyası Kültür
Başkentliği İşbirliği

Mezenkial Kök Hücre Tedavileri Umutları Taze Tutmaya Devam Ediyor

Prof. Dr. Mustafa ÇETİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
Kemik İliği Nakli Kök Hücre Tedavileri Merkezleri Sorumlusu
GENOM Kök Hücre GMP Sorumlusu

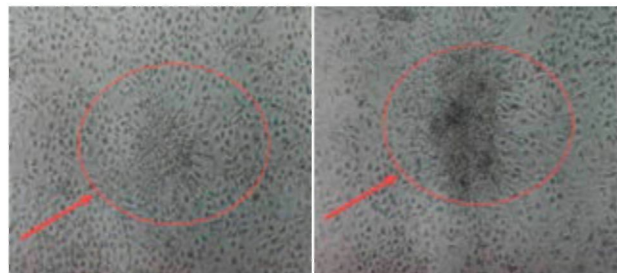
Nedir Bu Kök Hücre?

- Kök hücreler kendi kendini oluşturabilme ve farklı hücre dizlerine dönüşebilme kabiliyetine sahip eşsiz hücrelerdir. Aslında tüm canlıların yaşam hikayesi tüm organizmayı oluşturabilme kapasitesine sahip (totipotent) tek bir kök hücreden başlar. Bu anaç hücreler organ ve dokuları oluşturabilme kapasitesindeki (pluripotent) bir diğer hücre dizlerini oluştururlar. Organ ve dokuların fizyolojik yenilenmesi (hemostas) ve tamirinde rol alan kök hücreler ise sınırlı farklılaşma yetenekleri (multi-unipotent) ile organizmanın tüm yaşamsal fonksiyonlarını yerine getirirler.
- Pratikte kök hücreler embriyonik ve erişkin kök hücreler olarak ikiye ayrılır. Embriyonik kök hücre kullanımı etik, dini ve tıbbi nedenlerden dolayı sınırlandırılmasından dolayı bu konuda beklenen ilerlemeler oldukça yavaş olmaktadır. Erişkin kök hücreleri elde etmenin kolay olması ve uygulamasında kısıtlamaların olmaması nedeniyle çok sayıda hayvan çalışması deneyimlerinin kliniğe taşınmasına yol açmıştır. 2006 yılında Yamanaka'nın erişkin kök hücreleri özgün bir gen paketi ile uyarması sonucu elde ettiği pluripotent hücreler kendisine nobel ödülü kazandırırken, erken dönem yeteneklerine yeniden kavuşturulan bu kök hücreler çalışmalar için yeni ümit kaynağı oluşturmaktadır.

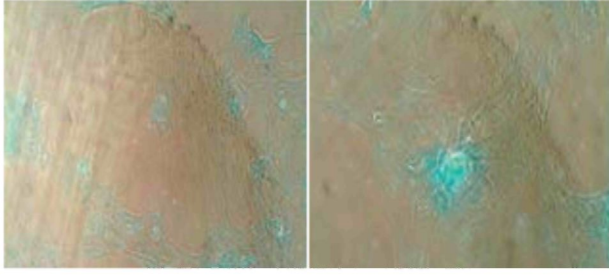
Mezenkimal Kök Hücreler

- Kök Hücre alanında geçen 20 yılda yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarının çoğu kolay elde edilebilir ve çoğaltılabilir bir erişkin kök çeşidi olan mezenkimal kök hücre (MKH) kaynaklıdır. İlk defa

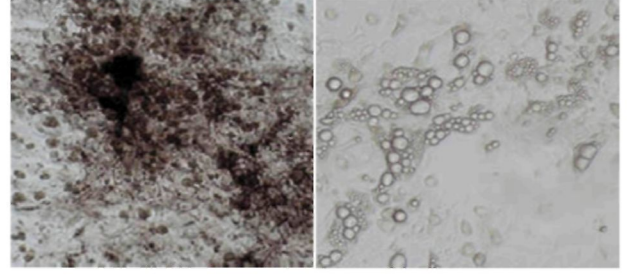
1968 yılında Friedenstein kemik iliğinden elde edilen fibroblast benzeri hücre kolonilerinin plastik kültür kaplarına yapıştığını, ortamdaki kademeleli olarak yapışmayan hücrelerin uzaklaştırılması ile elde edilen saf kolonilerin kemik (osteosit) ve kıkırdak (kondrosit) dokusuna dönüşebileceğini gösterdi¹. Araştırmacılar bu hücrelerin yalnız kemik iliğinde olmayıp yağ (adipoz) doku, çevresel kan, kordon kanı ve plasenta gibi birçok dokuda bulunduğunu saptadılar. MKH'lerin Kültür ortamlarında kolay ve hızlı çoğalma yetenekleri ile tedavi için arzu edilen sayılara kolaylıkla ulaşabildiği görülmüştür². Laboratuvar ortamında oldukça farklı yöntemler kullanılarak izole edilebilen ve çoğaltılabilen bu hücrelerin saflığı, özgünlüğü konusunda çıkan karmaşayı önlemek için Uluslararası Hücre Tedavi Derneği 2006 yılında standart tanımlama kriterleri belirledi. Buna göre MKH'ler; 1) Standart kültür ortamlarında plastik ortama yapışmalıdır (adherasyon), 2) Yüzeylerinde CD73, CD90 ve CD105 belirteçlerini taşımalı CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79alfa, CD19, HLA-DR gibi diğer hücrelere ait olabilecek belirteçleri taşımamalıdır, 3) In-vitro koşullarda kemik, yağ ve kıkırdak dönüşebilmelidir³.



Resim 1 MKH kültürünün 6. ve 9. günü koloniler (CFU-F)



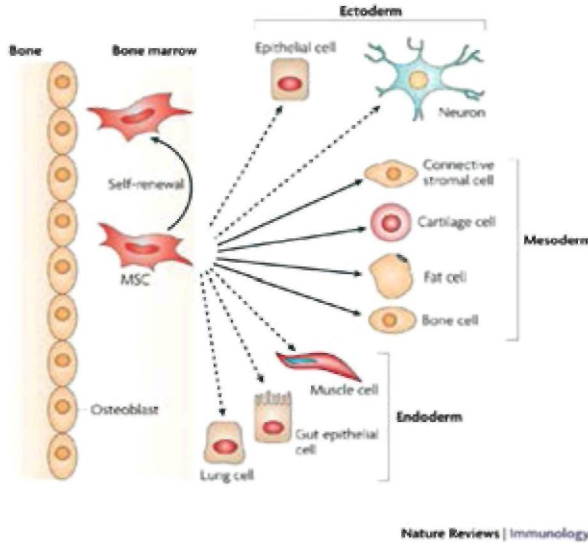
Resim 2- MKH'in kondrosite dönüşümü (Alican Blue + hücreler)



Resim 3- MKH'in kemik ve yağ dönüşümü (ALP+ kemik hücreleri ve yağ damlacıkları)

Mezenkimal Kök Hücreyi Özel Yapan Nedir?

- MKH'ler sadece mesodermal kökenli hücrelere (yağ, kemik, kıkırdak, v.s.) dönüşme kapasitesi olmayıp aynı zamanda gelişim basamaklarının her üç germ yaprağında yer alan hücre dizilerine de (pankreas adacık hücreleri, düz kas, iskelet kası, endotel, kemik iliği, deri, nöron, v.s.) dönüşebilme (transdifferansiye) yeteneğine sahiptir⁴.



Resim 4: MKH'lerin dönüşüm kapasiteleri

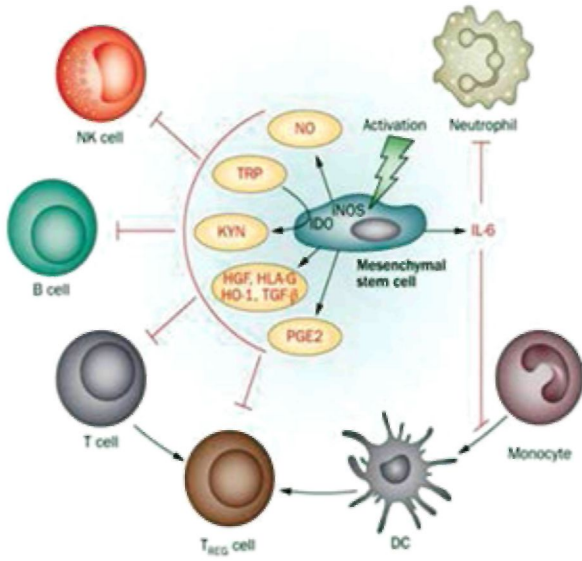
MKH'lerin rejeneratif tıpta ve doku tamirinde kullanılmasının ötesinde diğer kök hücrelerden farklı olarak immün sistem üzerine düzenleyici etkileri onları hemen tüm immünojenik kökenli hastalıkların tedavisinde öne çıkarmaya başlamıştır. Bu hücrelerin MHC sınıf II antijenleri taşımadığı, MHC sınıf I antijenleri ise zayıf eksprese ettiği bilinmektedir. MHC sınıf I antijenlerinin zayıflığı bu hücrelere karşı alıcıda gelişen KIR alloreaktivitesini engellediği ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından yönetilen hücresel sitotoksisteyi inhibe ettiği bilinmektedir. Ayrıca bu hücrelerde CD40, CD80 ve CD 86 gibi immünko-stü-

mülatör moleküllerin yokluğu ikincil sinyallere karşı alıcı T hücrelerini anergiye (immün-duyarsızlık) yol açmak suretiyle MKH'leri immün ayrıcalıklı hücreler haline getirmektedir. Bir çalışmada çocuktan geçen mezenkimal hücrelerin annenin immün sisteminden yukarıda sıralanan özellikleri sayesinde onlarca yıl kaçabildiği gösterilmiştir⁵. MKH'lerin alıcının immün sisteminden kaçabilme yetenekleri onları üçüncü şahıslara kullanılmak üzere laboratuvarlarda çoğaltılıp raflarda saklanabilen hücresel immünoterapi ilacı olmalarını sağlamaktadır.

MKH'lerin İmmün Sistemi Kontrol Mekanizmaları

Çoğunlukla otoimmünitenin tetiklediği enflamasyon ve TNF-alfa, IFN-gama ve lipopolisakkarit gibi medyatörler bir taraftan doku ve organ hasarını tetiklemek suretiyle hastalıklara yol açarken, diğer taraftan ortamda bulunan MKH'lerin hücre içi sinyallerini aktive etmek suretiyle indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) üretilmesine yol açarlar. IDO ise; bir triptofan metaboliti olan kynurenin oluşturur. Kynurenin hem B hem de T hücrelerinin proliferasyonunu oldukça güçlü bir şekilde bloke eder. Enflamatuvar sitokin fırtınası diğer yandan T ve B hücre inhibisyonunu tetikleyen Nitrik Oksit (NO) sentezini artırır. MKH kaynaklı siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin tetiklenmesi sonucu ortaya çıkan efektör moleküller [prostoglandinler (PG-E2)] dendritik hücre (DC) ve makrofajların immün tolerabilitesini artırır.

Enflamasyona cevap olarak Interlökin 10 artışı bir taraftan nötrofillerin diğer taraftan makrofajların inhibisyonu ve doku infiltrasyon kabiliyetlerinin yok olması ile enflamasyonu kontrol eder. Böylelikle MKH'ler T hücre, B hücre, NK hücre, Dendritik hücre, Makrofaj ve Nötrofiller üzerinden immüno-süpresif ve antiinflamatuvar özelliklerini ortaya çıkarır⁶. MKH'ler bütün bu etkileri ortaya çıkartırken immüno-süpresif etkilerinin bilinen potent immüno-süpresif ilaçlar (kortikosteroidler, anti-timosit globin, siklofosfamid, v.s.) kadar etkin olduğu, yan etki açısından ise



Resim 5: MKH'lerin immün modülatör etkilerinin şematik görünümü

kıyaslanamayacak kadar az ve tolere edilebilir olduğu izlenmektedir. Bugün için çoğu otörler; MKH'ninraftan kullanılabilecek hücresel bir immünosupresif tedavi elemanı olduğu konusunda hemfikirdir⁷.

MKH'lerin Klinik Kullanım Alanları:

Hayvan modellerinden elde edilen veriler sonucunda başlayan çalışmalar geçen iki dekat boyunca faz I ve faz II çalışmaları olarak kliniğe taşınmıştır. Bugüne kadar 2012 yılını sonu itibarı ile <http://www.clinicaltrials.com>'da faz I-II kapsamında 206 klinik çalışma görülmektedir. MKH çalışmalarının temeli etki mekanizmalarına dayanır, bunlar; (1)İmmün modülatör ve antiinflamatuvar etkiye yönelik çalışmalar; [Graft versus Host Hastalığı (GVHD), Multiple Skleroz, Tip I Diabet, Crohn Hastalığı, Sistemik Lupus Eritomatozis (SLE), Burger Hastalığı, Periodontitis, Progresif Hemifokal Atrofi, Retinitis Pigmentosa, v.s.], (2)Transdifferansiyasyon kabiliyeti ve solubl büyüme faktörü salgısı yardımı ile ortaya çıkan etkinin doku tamiri ve rejeneratif tıp alanında kullanımına yönelik çalışmalar; [Akut Myokard Enfarktüsü, Karaciğer Sirozu, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, ALS Hastalığı, Akut Böbrek Hasarı, Bronkopulmoner Displazi, Osteokondritis, Osteogenezis İmperfekta, Kemik ve Kıkırdak Tamiri, Spinal Kord Yaralanması, Dilate Kardiyomyopati, Neuroblastoma, Ataksi, Otizm, Epidermolizis Bülloza v.s.]

MKH'lerin GVHD'de kullanımı:

Kemik iliği transplantasyonu sonucu ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden bu komplikasyonun başlangıç tedavisinde kortikosteroidler altın standart yaklaşımdır. Kortikosteroid tedavisine vakaların hemen ancak yarısı cevap vermekte, geriye kalan hastalar ise ağır immünosupresif ilaçları kullanmak zorunda kalmaktadır. Bütün bu agresif tedavilere rağmen steroide dirençli vakalarda şifa oranı %50'nin altındadır. MKH'nin immünodülatör etkisinin olabileceği ilk defa Katherine LeBlank tarafından gösterildi. Dokuz yaşında bir erkek çocuğa (steroid dirençli evre-4 GVHD) kendi kemik iliğinden çoğaltılan MKH'ler kullanıldı, cevap oldukça dramakti⁸. Bu tecrübenin ardından Ringden 2006 yılında sekiz hastadan (steroid dirençli evre 3-4 kronik GVHD) altısında tam cevap aldı⁹. 2008 yılında Le Blanc ve arkadaşları tarafından rapor edilen faz-II bir çalışmanın olumlu sonuçları ardından akut GVH Hastalığında MKH kullanımı için FDA verildi¹⁰.

Araştırmacılar, MKH'nin GVH Hastalığında kullanımı konusunda doz, süre, evre, biyoyararlanım ve farmakokinetik alanında yapılacak çalışmaların ardından en uygun cevap elde edilebileceğine inanmaktadırlar.

İmmün kökenli Hastalıklarda MKH tedavis:

Bu hücrelerin T hücre proliferasyonu üzerinde kontrol edici etkisinin gösterilmesinden sonra otoimmün tabanlı hastalıkların (diabet, otoimmün ensefalomyelit, SLE ve romatoid artrit, v.s.) hayvan modellerinde etkinliği saptanmıştır. Son zamanlarda araştırmacılar faz I-II klinik çalışma modelleri düzenleyerek crohn hastalığı, multiple skleroz, SLE, romatoid artrit gibi birçok patolojide hastalık aktivite indekisinde azalmaya yol açtığını, primer tedavi ile birlikte veya tek başına MKH kullanımının bu hastalıklarda görülen bir çok patolojik antiteyi herhangi belirgin yan etkiye yol açmaksızın ortadan kaldırabileceğini gösterdiler.¹¹⁻¹⁷

Doku Tamiri ve Rejeneratif tıpta MKH deneyimleri:

MKH mezodermal kökenli stromal hücreler olması ve hemen tüm germ yaprağı doku hücrelerine dönüşebilme kabiliyeti nedeniyle hasarlı doku ve organların tamirinde önemli roller oynaması beklenmektedir. MKH'lerin niş aktivitesi ve yerleşme (homing) yapan solubl büyüme faktörleri, proliferasyon ve differansiyasyonu kontrol eden sitokinleri salgılama kapasitesi ve her şeyden önce birçok doku hücresine kolayca yönlendirilebilir olması, plastisite kabiliyetinin yükselliği ve tümör oluşum riskinin hemen hemen yokluğu bu

hücreleri rejeneratif yaklaşımda eşsiz kılmaktadır. Hayvan çalışmalarında MKH'lerin kalp hasırlanmalarında enfarkt alanında iyileşme ve fonksiyonel performansta artışa yol açtığı gösterilmesinden sonra yapılan fazi-II insan çalışmalarında akut MI sonrası sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Bugünlerde devam eden çok sayıda çalışmada MKH uygulama şekli, zamanı ve dozu test edilmektedir¹⁸⁻²⁰.

Karaciğer sirozunda kullanılan MKH'ler karaciğer parankim volümünde artışa, karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin iyileşmeye yol açmıştır. MKH'ler son zamanlarda kırık dök ve eklem doku tamirinde oldukça yoğun olarak kullanılmaya başlamıştır. Burada rejeneratif etkinliği yanında çeşitli anti-enflamatuvar sitokin salgılamalarının şifa da etkili olduğu söylenmektedir²¹⁻²².

MKH Tedavilerinde Gelecekte Neler Bekliyoruz:

Geçen 20 yılda MKH'ler çok sayıda yapılan hayvan çalışmaları ve Faz-I-II (güvenlik-etkinlik) çalışmaları ile immün sistemi düzenleyici verejeneratif olarak birçok endikasyonda etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilecek eşsiz bir hücresel tedavi ajanı olduğu anlaşılmıştır. Son zamanlarda araştırmacılar MKH'lerin laboratuvarlarda yapılacak çalışmalarda standart etkin gerçek hücreleri keşfetmeye çalışmaktadırlar. Bir çok dokudan alınan MKH'leri aynı fonksiyonu göstermesi ve hala gerçek MKH yüzey belirtecinin belirlenmemiş olmaması manidardır. Bu durum klinikte elde edilen kimi çelişkili sonuçları açıklamaktadır. Her şeyden önce true-MSC) gerçek MKH tanımlamaya muhtaçtır. Birçok araştırmada kullanılan üründe stromal hücre komponentinin MKH'lerin önüne geçtiği tahmin edilmektedir. MKH'lerin GMP laboratuvarlarında üçüncü şahıslarda kullanıma hazır, saflığı ve kalitesi kontrol edilmiş halde hazırlanması gerekmektedir. Öte yandan klinik çalışmalarda en önemli sorun kemik iliği nakli deneyimlerinden sonra tedavilere mekanik yaklaşımdır. Tabiri caiz ise "eksik olanı yerine koy diğer faktörlere karışma" yaklaşımı! Bu konuda mekanik yaklaşımın patogenetik mekanizmaları araştırılmalıdır. Moleküler biyoloji ve genetik çalışmalarla MKH'lerin fonksiyonelliği üzerine etki eden faktörler belirlenmesi standart ve etkili tedavi için kaçınılmazdır.

Türkiyede Kök Hücre Araştırmalarında Son Durum Nedir?

Pubmed sitesinde "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=stem+cell+turkey>" kapsamında 744 çalış-

ma (hematoloji dahil), "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=mesenchymal+stem+cell+turkey>" kapsamında 115 çalışma taranmaktadır. Genel taramada "stem cell" çalışmaları 224.466 "mesenchymal stem cell" çalışmaları 23287 görünmektedir. Bu çalışma performansı ile bilgi üretim kapasitemiz oldukça zayıf görünmekle beraber bu çalışmaları çoğunluğunun son yıllarda olağanüstü artış göstermesi teselli ve her şeyden önemlisi ümit kaynağımız olmaktadır. Bugün itibarı ile Türkiye; kemik iliği nakli başta olmak üzere kök hücre tedavilerinin, hücresel temel araştırmaların ve GMP laboratuvar imkanlarının oransal olarak en hızlı arttığı ülkelerden biri olmakla beraber, bilim dünyasına yeni yöntem ve tedavilere yön vermemiz için bu konuda başta devlet otoritesi, üniversiteler ve kamu özel tüm kurum ve kuruluşların desteğine ihtiyacı vardır.



Türkiyede Kök Hücre Araştırma Laboratuvarları ve GMP Üretim Teknolojilerinde Durum Nedir?

Ülkemizde kök hücre çalışmaları veteriner hekim Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün'ün çalışmaları ile başlamıştır. Dr. Aygün yaptığı kök hücre çalışmaları ile ülkemizde talidomid faciasını önlemiştir. Son 20 yılda kök hücre kavramını en çok işleyen, bu konuda laboratuvar-klinik çalışmaları ile Prof. Dr. Ercüment Ovalı'yı görmekteyiz. Aktif GMP üretim merkezlerinin çoğunun kurulmasında ve işletilmesinde Dr. Ovalının çabaları takdire şayandır. Bugün itibarı ile Kocaeli, Trabzon, Ankara, İstanbul Acıbadem, İstanbul Yeditepe, Ege ve Erciyes'te kök hücre araştırma merkezleri ve GMP üretim alanları konuya önderlik yapan bir takım fedakar hocaların tamamen kişisel gayretlerinin eseridir. Bu bireysel çabalar son yıllarda artan araştırma imkanları ve fonlar ve laboratuvar alt yapıları ile desteklenir ise Ülkemizin kök hücre endüstrisinden doğacak pazarlarda yer alması içten bile değildir. Bu konuda yapılan en önemli atılımlara ve altyapı çalışmalarına şahit olmak bizlere gelecek konusunda ümit vermektedir.



Resim 6,7 ve 8: GENKÖK Merkezi

Erciyes Üniversitesinde neler oluyor...

Türkiye de bilimsel çalışmalarda en önemli sorunlardan birisi üretilen bilginin ticari değeri olmaması veya hayata ve endüstriye kazandırma yolunda çabalarının oldukça cılız ve etkisiz olmasıdır. Belki de bu kültürün yerleşmemiş olmaması demek daha doğru olur. Kayseri de inşasına başladığımız “Genom ve Kök Hücre Araştırmaları Merkezi” tam da bu kaygıların ışığı altında projelendirildi ve inşa edildi. Amaç sadece bilimsel çalışma yapmaktan öte, üretilen bilgiyle ülke ve araştırmacı menfaatine katma değer yaratmaktır. Avrupa’nın en modern kök hücre araştırmaları ve GMP üretim tesislerinden biri olan “GENKÖK”de ileri genomik araştırmalar, proteomiks laboratuvarları, transgenik hayvan üniteleri ve bitki araştırma üniteleri ile tam teşekküllü bir araştırma merkezi olarak ülkemiz bilim insanlarına kazandırıldı. Proje burada kalmayacak, bugünlerde tamamlanan Nanoteknoloji Merkezi “ERNAM”, İlaç Araştırma ve Geliştirme merkezi, Aşı Geliştirme Laboratuvarları, Vektör ve Vektörlerle Bulaşan Hastalıklar Merkezi “VEKMER” gibi çoğu tamamlanma aşamasındaki projeler bir Selçuklu bilim şehri olan Kayseri’yi yeniden bu hüviyetine taşımakta olduğu görünüyor.

Kaynaklar:

1. Friedenstien AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP: Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. Transplantation 1968, 6:230-247.
2. Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van Dder Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, Kanhai HH: Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal

origin from human placenta. Stem Cells 2004, 22:1338-1345.

3. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, Horwitz E: Minimal criteria for defining multipotent-mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy 2006, 8:315-317.
4. G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton, and J. Middleton, “Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing,” Stem Cells, vol. 25, no. 11, pp. 2739-2749, 2007.
5. K. O’Donoghue, J. Chan, J. de la Fuente et al., “Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy,” Lancet, vol. 364, no. 9429, pp. 179-182, 2004.
6. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringden O: Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic response independently of the major histocompatibility complex. Scand J Immunol 2003, 57:11-20.
7. Dominik Wolf, Mesenchymal stem cells as cellular immunosuppressants The Lancet, Volume 371, Issue 9624, Pages 1553 - 1554, 10 May 2008
8. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M, Ringden O: Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party-haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet 2004, 363:1439-1441
9. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lonnies H, Marschall HU, Dlugosz A, Szakos A, Hassan Z, et al: Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation 2006, 81:1390-1397.
10. Le Blanc K, Frasson F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, Lanino E, Sundberg B, Bernardo ME, Remberger M, et al: Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet 2008, 371:1579-1586.
11. Parekkadan B, Tilles AW, Yarmush ML: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate autoimmune enteropathy independently of regulatory T cells. Stem Cells 2008, 26:1913-1919. *Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Buscher D, Delgado M: Treatment of experimental arthritis by inducing immunotolerance with human adipose derived mesenchymal stem cells. Arthritis Rheum 2009, 60:1006-1019.
12. Zheng ZH, Li XY, Ding J, Jia JF, Zhu P: Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocytes suppress the responses of type II collagen-reactive T cells in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008, 47:22-.
13. Rafei M, Campeau PM, Aguilar-Mahecha A, Buchanan M, Williams P, Birman E, Yuan S, Young YK, Boivin MN, Forner K, Basik M, Galipeau J: Mesenchymal stromal cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting CD4 Th17 T cells in a CC chemokine ligand 2-dependent manner. J Immunol 2009, 182:5994-6002.

14. Sun L, Akiyama K, Zhang H, Yamaza T, Hou Y, Zhao S, Xu T, Le A, Shi S: Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells* 2009, 27:1421-1432.
15. Lee RH, Seo MJ, Reger RL, Spees JL, Pulin AA, Olson SD, Prockop DJ: Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islet and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103:17438-17443.
16. Urban VS, Kiss J, Kovacs J, Gocza E, Vas V, Monostori E, Uher F: Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes. *Stem Cells* 2008, 26:244-253.
17. Fiorina P, Jurewicz M, Augello A, Vergani A, : Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes. *J Immunol* 2009, 183:993-1004.
18. Zhang S, Ge J, Sun A, Xu D, Qian J, Lin J, Zhao Y, Hu H, Li Y, Wang K, et al: Comparison of various kinds of bone marrow stem cells for the repair of infarcted myocardium: single clonally purified non-hematopoietic mesenchymal stem cells serve as a superior source. *J Cell Biochem* 2006, 99:1132-1147.
19. Jiang S, Haider H, Idris NM, Salim A, Ashraf M: Supportive interaction between cell survival signaling and angiogenic competent factors enhances donor cell survival and promotes angiomyogenesis for cardiac repair. *Circ Res* 2006, 99:776-784.
20. Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, Iwase T, Murakami S, Miyahara Y, Fujii T, Uematsu M, Ohgushi H, Yamagishi M, et al: Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005, 112:1128-1135.
21. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, Baharvand H, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R: Phase I trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2007, 10:459-466.
22. Kharaziha P, Hellstrom PM, Noorinayer B, Farzaneh F, Aghajani K, Jafari F, Telkabadi M, Atashi A, Honardoost M, Zali MR, et al: Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009, 21:1199-1205.