

## Göbek Kordonu Kan ve Stromal Kökenli Hücrelerin Sinir Hücrelerine Farklılaşması

Özlem Pamukçu Baran, Yusuf Nergiz, Selen Bahçeci

### ÖZET

*Kök hücrelerin en temel özellikleri sürekli kendilerini yenilemeleriyle beraber birçok hücre ve doku tiplerine diferansiye olma kapasiteleridir. Göbek kordonu kanı insan hemapoetik kök hücre transplantasyonu için kemik iliğine alternatif kaynaktır. Wharton jelinin kolayca elde edilebilir ve in vitro büyütülebilir, kültüre edilebilir olması nöral hücrelere farklılaşması için indüklenebilir olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda önceki tahminlerin aksine kan kök hücrelerinin sadece kan hücrelerine değil çevreden aldıkları sinyaller üzerine gelişerek sinir hücresi, kas hücresi gibi değişik beden hücrelerine dönüşebilme yeteneğine sahip oldukları anlaşılmıştır. Kordon kanından elde edilen nöral hücreler büyük oranda kendiliğinden oligodentrositlere diferansiye olurlar. Embriyonik kök hücreler retinoik asit veya bazik fibroblast büyüme faktörü tedavisiyle nöronlara ve glia hücrelerine diferansiye olmaya indüklenebilir. Motor Nöron Hastalığı, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklar ile omurilik zedelenmeleri ve felçler kordon kanı kök hücreleri nakli ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır.*

*Anahtar Kelimeler: Göbek Kordonu Kanı, Wharton Peltesi, Nöronal Farklılaşma, Kök Hücre*

### *Differentiation of Human Cord Blood and Stromal Derived Stem Cells into Neuron Cells*

#### SUMMARY

*The most basic properties of stem cells are the capacities to self-renew indefinitely and to differentiate into multiple cell or tissue types. Umbilical cord blood has been utilized for human hematopoietic stem cell transplantation as an alternative source to bone marrow. The experiments show that Wharton's jelly cells are easily attainable and can be expanded in vitro, maintained in culture, and induced to differentiate into neural cells. Almost recent studies it has been discovered that the cord blood-derived cells can differentiate not only to blood cells but also to various somatic cells like neuron or muscle cell with the signals taken from the environment.*

*Interestingly, neural cells obtained from umbilical cord blood show a relatively high spontaneous differentiation into oligodendrocytes, Embryonic stem cells proliferate indefinitely and can differentiate spontaneously into all tissue types. It has been shown that embryonic stem cells can be induced to differentiate into neurons and glia by treatment with retinoic acid or basic fibroblast growth factor. It has been studied that the diseases as Motor Neuron Disease, Parkinson, Alzheimer and degeneration of medulla spinalis and also paralyses could be treated with transplantation of cord blood-derived stem cells.*

*Key Words: Umbilical Cord Blood, Wharton Gelly, Neuronal Differentiation, Stem Cell.*



## GİRİŞ

### Göbek Kordonu Histolojisi

Göbek kordonu Wharton jeli olarak adlandırılan muköz bağ doku ile çevrelenmiş iki arter ve bir ven içerir. Kordonun etrafı amnion zarından köken alan epitel ile kaplıdır. Wharton jelinde bulunan glikoprotein mikrofibrilleri ve kollajen fibrillerle ilgili çalışmalar mevcuttur. Ağsı yapıdaki kollajen lifler ile küçük dalgalı kollajen demetleri göbek kordonunun etrafını sararak süreklilik arzeden bağ doku iskeletini oluşturur. Yoğun olarak glikozaminoglikan olan hyaluronik asiti içeren Wharton jeli, fibroblastlar ile kollajen lifler etrafında sulu bir jel oluşturarak göbek kordonunu basınçtan koruyan bir doku mimarisi oluşturur. Warton jelindeki fenotipik stroma hücreleri fibroblast- benzeri hücrelerdir. Ayrıca myofibroblastların ultrastrüktürel karekterini taşıyan hücreler de bulunur (1).

### Kök Hücre Nedir?

Canlı vücudunda çok uzun süre bölünerek kendini yenileyen aynı zamanda vücudun ihtiyacına göre farklılaşarak doku hücrelerine dönüşen hücrelere kök hücreler (stem cells) adı verilir. Kök hücreler buldukları dokulara göre kan kök hücreleri, embriyonik kök hücreler veya sinir kök hücreleri gibi isimler alırlar. Bütün kök hücrelerin kaynağına bağımlı olmaksızın kendilerini diğer hücrelerden ayıran üç temel özelliği vardır:

\* uzun süre bölünerek kendilerini yenilerler,

\* özelleşmemiş hücrelerdir,

\* sinir, kas, karaciğer, kalp hücresi gibi özelleşmiş hücrelere dönüşme kapasiteleri vardır.

Pek çok bilim adamı embriyonik kök hücrelerin araştırmalar açısından ideal olduğunu çünkü bedeni oluşturan bütün hücre ve dokulara dönüşebilme kapasitelerinin olduğunu belirtiyorlar. Fakat embriyonik kök hücrelerin elde edilmesi için yaklaşık 5 günlük embriyoların kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle embriyo kullanımına yönelik ahlaki ve politik tartışmalar yaşanmakta, alternatif kök hücre kaynakları araştırılmaktadır. Araştırmalar yetişkin kök hücrelerinin (kemik iliği, kan kök hücreleri) veya kordon kanı kök hücreleri-

nin kaynak olarak kullanılabilceğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda önceki tahminlerin aksine kan kök hücrelerinin sadece kan hücrelerine değil çevreden aldıkları sinyaller üzerine gelişerek sinir hücresi, kas hücresi gibi değişik beden hücrelerine dönüşebilme yeteneğine sahip oldukları anlaşılmıştır.

Pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere ilaç keşfi için faydalar umuluyor. Hücrelerin farklılaşması sırasında, kanser ve doğum kusurları gibi ciddi sağlık problemleri oluşmaktadır. Eğer hücre farklılaşması daha iyi anlaşılabilirse, hastalıklara yol açan sebepler ve bu sebeplerin giderilmesi konusunda çok önemli ipuçları da bulunacaktır.

Yeni ilaçların geliştirilmesi safhasında, kök hücrelerden yola çıkılarak üretilen dokular ilaçları test etmekte kullanılabilir. Mesela sinir sistemi ile ilgili bir ilacın denemesi için beyin dokusuna dönüştürülmüş kök hücreleri ya da kalp hastalıkları ilaçlarını test için kalp kası dokusu üretilebilir. Organ, doku veya kan nakli çalışmalarında kök hücrelerin önemli bir kaynak olabileceği düşünülüyor (2).

### Kordon Kanı Kök Hücreleriyle Tedavi

Kordon kanı kök hücreleriyle tedavi başlıca üç şekilde olur:

\* Birincisinde kordon kanı üzerinde hiç bir işlem yapılmadan direkt hastaya nakil edilebilir (kordon kanı transplantasyonu). Kordon kanı kök hücreleri, enjekte edilen doku içerisinde etraftan gelen kimyasal ve fiziksel sinyaller sonucu özelleşmiş hücrelere dönüşerek hasta dokuyu yenilemeye başlarlar.

\* İkincisinde kordon kanı kök hücreleri gen terapisi için araç olarak kullanılır. Kök hücrelerinin DNA dizilerine yeni genler yerleştirildikten sonra hastaya nakledilebilir.

\* Üçüncü metod da ise kök hücrelerin özelleşmiş dokuya veya organa dönüşme safhası laboratuvar ortamında gerçekleştirilir ve bu hazır doku veya organ hastaya nakledilir.

Tümörlü kanserler, kemik iliği kanserleri ve kemik iliğinin çalışmadığı durumlarda kemik iliği nakli yerine kordon kanı nakli ile tedavi gerçekleştirilebilir. Bazı tümörlü kanserler yüksek dozda kemoterapi veya radyasyon



ile tedavi ediliyorlar. Fakat bu metodlar tümör dokusunun yanısıra kemik iliği hücrelerini de yok ediyor. Kemik iliği kök hücrelerinin yenilenmemesi durumunda hastanın vücudu dışarıdan gelen mikroplarla savaşmasını sağlayan akyuvarlar, organ ve dokulara oksijen taşıyan alyuvarlar ve kanın pıhtılaşmasını sağlayan hücreleri yeteri kadar üretemez hale gelir. Günümüzde yüksek dozda radyoterapi veya kemoterapi görece hastalara yeni kök hücre kaynağı sağlamak açısından kemik iliği nakli yapılmaktadır. Bazı durumlarda kemik iliğinin yanısıra sağlıklı bir kişinin kanındaki kök hücreler toplanarak hastaya verilir. Ancak kan içerisinde bulunan kök hücre miktarı oldukça azdır. Bu nedenle önce hastaya kandaki kök hücre miktarını artırmak amacıyla bir ilaç verilerek kanı alınır. Günümüzde ise kemik iliği veya kandan toplanan kök hücrelere alternatif olarak kordon kanı kök hücreleri bu işlem için kullanılmaya başlanmıştır. Üstelik eğer hastanın bir zamanlar kendisinden alınmış olan kordon kanı nakil için kullanılıyorsa, hem nakil sonrasında uyum problemi olmayacak hem de uygun kemik iliği bulmak için zaman kaybetmek yerine hemen tedavi gerçekleştirilecektir (2).

Kök hücrelerin en temel özellikleri sürekli kendilerini yenilemeleriyle beraber birçok hücre ve doku tiplerine diferansiye olma kapasiteleridir. Embriyonik kök hücreler sürekli proliferasyon olurlar ve kendiliğinden tüm doku tiplerine diferansiye olurlar. Yetişkin kök hücreler dokuya özgüdür, daha az replike olma kapasitesine sahip olabilirler ve son zamanlara kadar bunların sınırlı gelişimsel modelleri olduğu düşünülürdü. Yetişkin kök hücrelerin istenilen şekle girmeleri kendi orijinlerinden farklı dokulara transdiferansiye olma yeteneğine ve belki de embriyonik germ tabakalarını geçebilmelerine bağlıdır. Sayısız insan ve hayvan hastalıklarını tedavi etmek için kök hücreyi temel alan terapilerin potansiyeli, farklı kaynaklı kök hücrelerin karşılaştırılmasının önemini vurgular ve onların proliferatif kapasitelerini, diferansiyasyon potansiyelini daha iyi anlamayı araştırır. Burada, göbük kordonundaki potansiyel kök hücrelerin nöronal diferansiyasyonunu anlatıyoruz (3).

Motor Nöron Hastalığı, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklar ile omurilik zedelenmeleri ve felçler kordon kanı kök hücreleri nakli ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Güney Florida Üniversitesindeki iki araştırma grubu motor nöronların tedavisinde, kordon kanı kök hücrelerinin kullanılabilirliğini araştırmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda kordon kanında bulunan kök hücrelerin, beyin ve omurilikteki hastalık veya yaralanmalar neticesi zarar görmüş bölgelere giderek tedavi edici özelliği olduğu fareler üzerinde yapılan deneylerde tesbit edilmiştir (2).

### **Göbük Kordonu Stromal Kök Hücreleri**

Wharton peltesi ya da jeli, göbük kordonunda ki jelatinöz (müköz) bir bağ dokudur ve miyofibroblast benzeri stromal hücrelerden, kollajen liflerden ve proteoglikanlardan oluşmuştur.

Yakın zamanda Mitchell *et al*, dokuya özgü kök hücrelerin yeni bir kaynağının göbük kordonu stromasında var olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, Wharton jelini ilkel kök hücre kaynağı olarak görmelerinin altında yatan neden olarak, embriyogenez sırasında primordiyal germ ve hematopoetik kök hücrelerinin embriyon ve fetustaki hedef dokularını oluşturmak amacıyla, vitellus kesesinden bu bölge aracılığıyla göç etmelerini gösterdiler.

Mitchell *et al*. Wharton jelindeki matriks hücrelerinin basic fibroblast growth factor ve de hidroksianizol ile dimetil sulfoksit eklenmiş düşük serumla muamele edilerek nöronları ve glia hücrelerini oluşturmak üzere indüklenilebileceğini buldular. İnsan göbük kordonu mezenşimal hücreleri kültüre edilerek birkaç farklı tip hücreyi oluşturmaya indüklenilebilir. Bu nedenle bu hücreler tedavide stromal doku ve kalp dokusu gibi hedefleri içeren yeni hücre kaynağı olduklarını kanıtladılar (4).

### **Kordon Kanı ve Stromal Kökenli Hücrelerin Nöronal Diferansiyasyonu**

Nöral kök hücreler periventriküler subependimal bölgenin içinde ve hipokampus-ta yerleşik olmakla beraber multipotenttirler ve merkezi sinir sisteminin her üç tip hücresine de dönüşebilecek kabiliyettedirler. Bu esneklik, kök hücreleri medikal araştırmalarda hedef göstermiştir. Dokuya spesifik kök hücrelerin



orijin aldığı dokudan, farklı hücre tiplerine diferansiye olma kabiliyetlerine “stem cell plasticity” (kök hücre esnekliği) denir (5).

Kordon kanından elde edilen nöral hücreler büyük oranda kendiliğinden oligodentrositlere diferansiye olurlar. Bu da, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) kök hücreleriyle ilgili daha evvelki yayınlar gözönüne alındığında kordon kanından köken alan hücrelerin nispeten daha yüksek yüzde oranına sahip olduğunu gösterir.

Kordon kanından köken alan hücrelerin belirli trofik ya da genetik sinyallere olan tepkilerini test etmeye yönelik çalışmalar başlamıştır. Bu çalışmaların, oligodentrositlerin ve nöronların in vitro diferensiyasyonunun gelişmesinde etkili oldukları bilinir. Kordon kanı-kökenli nöral hücrelerin kordon kanında bulunan ve son zamanda fare kemik iliğinde keşfedilen hücelere benzeyen ‘pluripotent’ kök hücrelerden orijin alabileceği de muhtemeldir. Bu soya ait hücrelerin in vivo akciğerin, gastrointestinal kanal, karaciğer, beyin ve derinin epitel hücrelerini kapsayan farklı hücre çeşitlerine doğru diferansiye olma kapasiteleri bulunur. Yetişkin kök hücrelerin farklı dokulardan nöral hücelere olduğu kadar diğer organların hücrelerine transdiferansiyasyonundaki çarpıcı potansiyeli artan ilgi ve tartışma konusudur. Buna rağmen, kordon kanından köken alan hücrelerin gelişimsel olarak ilgili olmayan MSS dokularına hangi mekanizmayla dönüştüğünü bilimsel ve pratik olarak anlamak ve dahası bu hücreleri sadeleştirme ve karakterize etmek önemlidir (3).

Kök hücrelerin kendini yenileme kabiliyeti primitif hücrelerin deposu olma fonksiyonları açısından kritiktir. Buna karşılık, çoğu somatik hücreler telomerin ksalmasına bağlı olarak kendini yenileme açısından sınırlı kapasiteye sahiptir. Telomeraz mitozun, S fazı sırasında telomerleri replike eden bir proteindir. Telomeraz aktivitesi insan germ, tümör ve embriyonik hücre soyları içinde bulunur ve bu hücre tiplerinin kendini yenilemesinde sınırsız kapasiteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Telomeraz aktivitesi, buna rağmen kök hücreleri için bir markıdır (işaretleyici). Diğer kök hücre markırı kök hücre faktör reseptörüdür, c-kit (CD117). c-kit dokuspesifik kök hücrelerin birçok tipinde eksprese olan bir reseptör tirozin kinazdır ve

hematopoez, melanogenez ve kısırılığı da içeren birçok gelişimsel işlemler için gereklidir, c-kit reseptör ligand, kök hücre faktörü, büyüme faktörlerinin PDGF ailesinin bir üyesidir ve epitel hücreleri, lökositler, fibroblastlar ve miyofibroblastlar tarafından salgılanır.

Embriyonik kök hücreler totipotenttir ve sitokin, LIF varlığında kültürde elde edilebilir. LIF geri çekildiğinde embrioid cisimcik olarak adlandırılan agregatlar oluşturur. Hücre tiplerinin çeşitliliği geniş bir yelpazeye sahip olan hücreler, nörona benzer görülen bazılarını kapsayan, embrioid cisimlerden uzağa göç eder. Önemle, embriyonik kök hücrelerin retinoik asit veya bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) tedavisiyle nöronlara ve glia hücrelerine diferansiye olmaya indüklenebilir. Embriyonik kök hücreden köken alan nöronlar nörofilamanları, nörona-spesifik klas-III  $\beta$ -tubulini (TuJ1) ve aksonlara lokalize olan ve growth-cone-associated protein (GAP-43) i içeren birkaç nöron-spesifik mikrotübül-ilişkili proteinleri eksprese eder.

Nöral kök hücreler immatürdür, hem gelişmekte olan beyinde hem de erişkin sinir sisteminde bulunan bağımsız hücrelerdir. Nöral kök hücreler büyüyebilir ve nöronlara, astrositlere, ve oligodentrositlere diferansiye olma yeteneğindedirler. Bununla beraber, merkezi sinir sisteminden elde edilen nöral kök hücreler nadirdir, elde edilmesi için invaziv prosedüre gereksinimi vardır ve embriyonik kök hücrelerden ziyade kültürde proliferasyon için oldukça kısıtlı potansiyele sahip olabilir. Diğer kaynaklardan elde edilen postnatal kök hücreler, kemik iliği stromal hücreleri gibi, terapötik amaçlar için kolay ulaşılabilir hücre kaynaklarını sunabilirler. Son zamanda yapılan çalışmalar kemik iliği ve deriden köken alan erişkin kök hücrelerin kültürde büyüme kabiliyetine ve çoğul nesillere dönüşebilme yeteneklerine işaret etmiştir. Yapılan bir çalışmada yeni doğan farenin lateral ventriküllerine enjekte edilen kemik iliği stromal hücrelerinin astrositlere ve nörofilamenti eksprese eden hücelere diferansiye olması kök hücrenin plastisitesinin kanıtına işaret eder (5).

Kemik iliği stromal hücreleri de aynı zamanda in vitro olarak nöronlara farklılaşması



için indüklenmiştir. Woodbury *et al.*, kemik iliği stromal hücrelerin neredeyse nöronlara aşırı şekilde farklılaşmaya indüklenebileceğini, nöral hücre tiplerini oluşturmak için embriyonik kök hücreleri indükleyen bFGF metodunun varyasyonunu kullanmıştır (6). Bu şekilde davranılırsa, indüklenmiş kemik iliği stromal hücreleri çok iyi diferansiye, nöron benzeri morfoloji, primer ve sekonder branşları olan uzantılarıyla ve nöral prekürsörler, olgun nöronlar ve glial hücreler için markırları eksprese eder.

Wharton jeli göbek kordonu jelatinöz bağ doku ve myofibroblast benzeri stromal hücrelerden, kollajen liflerden ve proteoglikanlardan meydana gelmiştir. Wharton jelinden izole edilen proliferatif hücrelerle ilgili bulgular sunulmuştur. Sonuçlar, Wharton jelinin kolayca elde edilebilir ve *in vitro* büyütülebilir, kültürde elde edilebilir, nöral hücrelere farklılaşması için indüklenbilir olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak Wharton jeli birçok terapötik ve biyoteknolojik role hizmet edebilen multipotent kök hücrelerin potansiyel kaynağıdır (4).

Bilişsel disfonksiyon, psikiyatrik hastalıklar, inme, hasardan meydana gelen defektler, ve nörodejeneratif hastalıkları kapsayan nöral fonksiyon hastalıkları toplumumuzda hesap edilemez finansal yük ortaya koyar. Nörodejenerasyonu hafifleten veya nöral rejenerasyonu koaylaştıran yeni terapilerin keşfi medikal araştırmada yüksek önceliğe sahiptir. Merkezi sinir sisteminden izole edilen nöral progenitörler ve preimplantasyon embriyoların iç hücre kitlesinden köken alan embriyonik kök hücreler nöral disfonksiyonda terapi için aday hücrelerdir. *In vivo* olarak kök hücrelerin transplantasyonu bu hücrelerin nöronlara, astrositlere, ve oligodentrositlere farklılaşabileceğini açıkça göstermiştir.

Andiferansiye hücrelerin başka bir kaynağı olan kemik iliği kök hücreleri önce bahsedilenden daha fazla fonksiyonel esnekliğe sahiptir. Kemik iliği transplantasyonundan sonra, donordan köken alan kök hücreleri kemik, kırık, iskelet kası, akciğer, dalak, timus,

karaciğer, kalp kası, nöron, ve beyin gibi muhtelif nonhemapoetik dokularda bulunmuştur. İnsan kemik iliğindeki kök hücre kompartmanı hayli komplekstir. Hem CD34<sup>+</sup> hem de CD34<sup>-</sup> hemapoetik kök hücrelerini, mezenşimal progenitörleri, ve belirli aktiviteleri olmayan diğer hücre tiplerini de kapsar. Bunların arasında, bir kök hücre embriyonik kök hücrelere benzer potansiyele sahip ya da eşit olarak değerlendirilebilir. Bu da, sinir sistemindeki hücre terapisine olan yaklaşımı otolog insan nöral kök hücrelerine ihtiyacı elemine ederek basitleştirdiği gibi zor bir prosedürdür. MSS'de kullanılan beynin immün toleransını veren heterojen hücrelerin halen kullanıldığına inanılır.

Embriyolardan elde edilen kök hücreleri adeziv substrat üzerine doldurmak iskelet-kalp kası, kalp, nöron ve hemopoetik benzeri multiple hücre tiplerinin oluşumuna yol açar (mezoderm, endoderm, ektoderm). Son zamanlara kadar, erişkin hücrelerin akibetinin kendi dokularının orijiniyle sınırlandığı düşünülmüştür (7).

Kemik iliği stroma hücreleri, MSCs tüm mezodermal orijine sahip yağ, kemik, kırık, kas vb. hücrelere farklılaşma yeteneğindedirler. Bunların yanında MSCs aynı zamanda nöral hücreler gibi ektodermal hücrelere 'transdiferansiyasyon' kapasitesine sahiptirler. Böylece, MSCs hücreleri multipotansiyel erişkin kök hücreleridir. MSCs'nin hepatik diferansiyasyonu ile ilgili henüz spesifik bir yayın yoktur (8).

Göbek kordonu kanı insan hemapoetik kök hücre transplantasyonu için kemik iliğine alternatif kaynaktır. Gerek göbek kordonundaki gerekse HSCs aynı zamanda gen terapi için ideal bir hedef olarak gözönüne alınır. HSCslerin arındırılması ve karakterizasyonu HSCslerin biyolojik özellikleri ile ilgili çalışmalarda olduğu kadar klinik uygulama için de önemlidir. Leary *et al.* and Broxmeyer *et al.* tarafından yapılan öncü çalışmaları takiben, kordon kanının kök ve progenitör hücreler için yoğun kaynak teşkil ettiğini, ve kordon kanı hücrelerinin transplantasyon için kullanılabilmesine işaret eder (9,10,11).



### KAYNAKLAR

1. Ross MH, Gordon I, Kaye W.P, Histology A Text and Atlas, 4.Baskı, Philadelphia,USA,2002:751-755
2. Garbuzova-Davis, S., S. Saporta, and P. Saberg, Intravenous infusions of human umbilical cord blood stem cells benefit rodents with ALS, spinal cord injury, USF studies find.<http://www.hsc.usf.edu/publicaffairs/releases/cordbloodstudies03.html>,2003
3. Buaska L, Machaj EK, Zabočka B, Pojda Z and Domaska-Janik K. Human cord blood-derived cells attain neuronal and glial features in vitro. Journal of Cell Science;2002; 115, 2131-2138
4. Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, et al. Matrix Cells from Wharton's Jelly Form Neurons and Glia. Stem Cells 2003;21:50-60
5. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96: 10711-10716
6. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J Neurosci Res. 2000;61:364-370
7. Hung S.C, Cheng H, Pan C.Y, et all. In Vitro Differentiation of Size-Sieved Stem Cells into Electrically Active Neural Cells. Stem Cells 2002; 20:522-529
8. Shu S.N, Wei L, Wang J.H, et all. Hepatic differentiation capability of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells. World J. Gastroenterol. 2004; 10: 2818-2822.
9. Broxmeyer HE, Hangoc G, Cooper S et al. Growth characteristics and expansion of human umbilical cord blood and estimation of its potential for transplantation in adults. Proc Natl Acad Sci. USA.1992; 89:4109-4113.
10. Leary AG, Ogawa M. Blast cell colony assay for umbilical cord blood and adult bone marrow progenitors. Blood 1987;69:953-956.
- 11- Kim D.K, Fujiki Y, Fukushima T, et al. Comparison of Hematopoietic Activities of Human Bone Marrow and Umbilical Cord Blood CD34 Positive and Negative Cells. Stem Cells.1999; 17; 286-294

### Yazışma Adresi

Özlem PAMUKÇU BARAN  
Dicle Üniv. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji A.D.  
E-mail: obaran@dicle.edu.tr

