



Telositlerin Morfolojisi ve Fonksiyonları

Morphology and Functions of Telocytes

Özlem Delibaş, Serpil Ünver Saraydın

Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ABSTRACT

Telocytes, a population of cells that appear in the stroma of many organs and tissues, are characterized by a variable number of very long thin cytoplasmic extensions which called telopods, and inconspicuous small cell bodies. Immunohistochemical staining techniques and electron microscopy have been used to identify these cells. Telopodes help telocytes in forming homo- or heterocellular contacts thus; building three-dimensional networks that organizes the stromal and the parenchymal components of the organs. Telocytes can transfer information to neighboring cells by providing short-space communication and interfere with intracellular signal communication with various extracellular vesicles, such as exosomes, extosomes, and multi-vesicular cargoes. In this review, the morphological properties of telocytes, their distribution, functions and molecular markers in different organs and tissues are mentioned.

Key words: telocyte; telopode; podom; podomer

ÖZET

Birçok organ ve dokunun stromasında ortaya çıkan bir hücre popülasyonu olan telositler, telopod olarak adlandırılan değişken sayıda çok uzun ince sitoplazmik uzantılarıyla ve göze çarpmayan küçük hücre gövdeleri ile karakterizedir. Bu hücreleri belirlemek için immünohistokimyasal boyama teknikleri ve elektron mikroskop yöntemleri kullanılmıştır. Telopodlar, telositlerin homo- veya hetero-hücre sel temaslar oluşturmalarına yardımcı olur, böylece organların stromal ve parankimal bileşenlerini düzenleyen üç boyutlu ağlar oluşturur. Telositler, kısa mesafeli bir iletişim sağlayarak komşu hücrelere bilgi aktarabilir ve eksozomlar, ektozomlar ve multiveziküler kargolar gibi çeşitli hücre dışı vezikülleri ile hücre içi sinyal iletişimine katılmaktadır. Bu derlemede telositlerin morfolojik özellikleri, farklı organlarda ve dokulardaki dağılımlarına, fonksiyonlarına ve moleküler belirteçlerine değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: telosit; telopod; podom; podomer

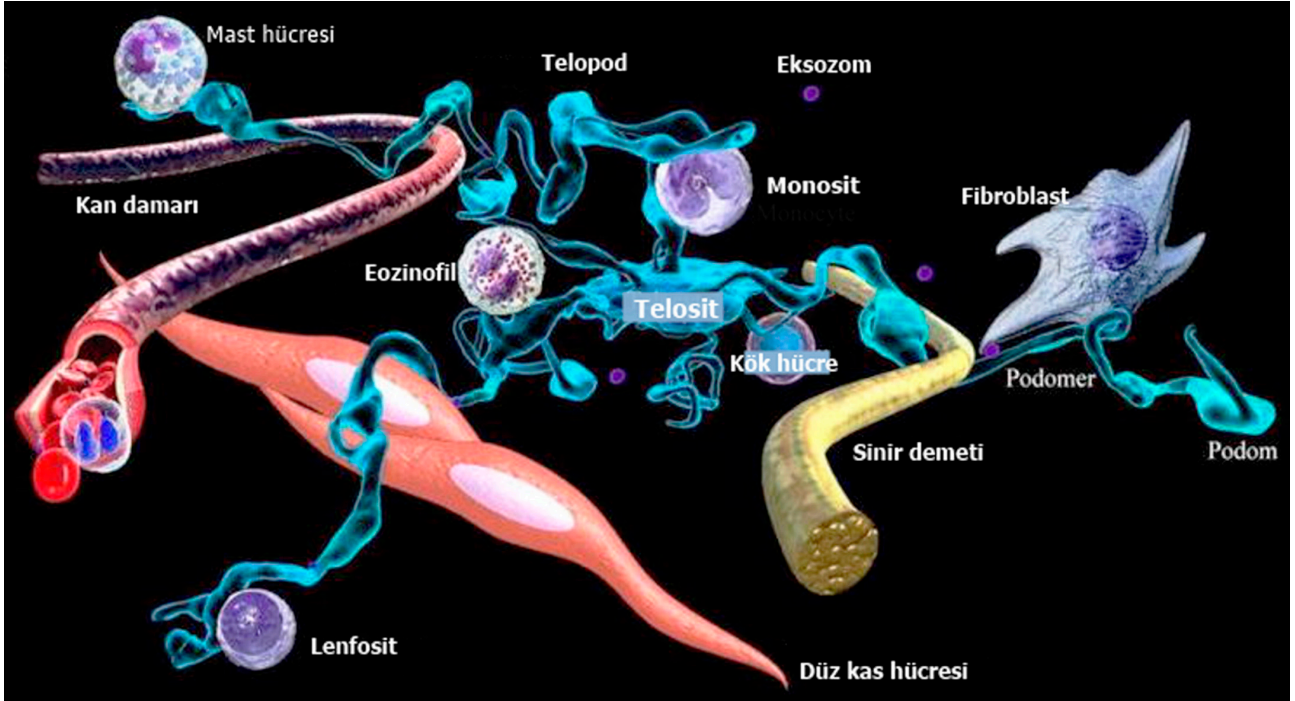
Giriş

İspanyol nörobilimci ve patolog Santiago Ramón y Cajal tarafından eşsiz bir hücre popülasyonunun keşfedilmesi ile telositin incelenmesi başlamıştır. İlk raporunda Cajal, insan bağırsağının kas tabakasında uzun “nöron benzeri” sitoplazmik çıkıntılar bulunan hücreler tanımlamış ve bu hücrelere uzantılarından ve sinir sonlanmaları ile düz kas hücreleri arasında bulunduğundan dolayı “interstisyel nöronlar” adı verilmiştir. Yıllar sonra bilim adamları, ultrastrüktürel düzeyde doku yapısını araştırmak için elektron mikroskobu kullanarak bu interstisyel nöronları incelemeye tekrar başlamıştır. Faussone-Pellegrini ve Thuneberg birbirinden bağımsız bir şekilde “interstisyel nöronların” aslında nöron olmadıklarını belirlemiş ve sonuç olarak onlara “Cajal’ın interstisyel hücreleri” (ICC’ler) adını vermişlerdir¹⁻³. ICC’leri içi şeklindeki gövdeleri ve hücre gövdesinden uzanan ve birbirleriyle veya diğer hücrelerle etkileşime giren uzun sitoplazmik uzantıları olan hücreler olarak elektron mikroskobu aracılığıyla ultrastrüktürel bir şekilde tanımlanmıştır^{4,5}. Tanımlanmalarının erken aşamalarında, bağırsaktaki ICC’lerin gastrointestinal hareketi düzenleyen pacemaker hücreler olarak hareket ettiği gösterilmiş³ ve nörotansmisyon⁶ ve gerilme (*stretch sensing*) duyusunda rol aldığı düşünülmüştür⁷. Lecoin ve ark.⁸, 1996 yılına kadar tavuk embriyosunda, ICC’lerin mezenkimal kökenli olduğunu ve cytokine receptor tyrosine kinase Kit’i kodlayan genin ekspresyonu ile işaretlendiğini göstermiştir. Zamanla, vertebraluların birçok organında bağ dokusunda ICC’lere benzeyen hücreler keşfedilmiştir.

Telositler kısa süre önce keşfedilmiş olmasına rağmen fonksiyonları halen bir tartışma konusudur. Telositler ilk olarak 2005 yılında, pankreasta

İletişim/Contact: Serpil Ünver Saraydın, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye • **Tel:** 0533 613 51 15 • **E-mail:** unversaraydin@gmail.com • **Geliş/Received:** 14.12.2019 • **Kabul/Accepted:** 18.06.2020

ORCID: Özlem Delibaş, 0000-0002-1764-6807 • Ünver Saraydın, 0000-0001-7639-7487



Şekil 1. Bir telositin bağlantılarının 3D görüntüsünün gösterim²⁴.

ekzokrin asinusları çevreleyen interstisyel alanda tanımlanmış ve Romanya, Bükreş'teki Carol Davila Tıp ve Eczacılık Üniversitesi'nden bilim insanları tarafından Cajal'ın interstisyel hücrelerine yakından benzeyen hücreler olarak kabul edilmiştir⁹. Bu ekibin sonraki yayınlarında, telositler elektron mikroskobu ve immunohistokimya yardımıyla "interstisyel Cajal benzeri hücreler (ICLC)" adı altında tanımlanmıştır^{10,11}. Fausone-Pellegrini ve Popescu¹², telositlerin ve ICC'lerin ultrastrüktürel özelliklerine dayanarak, tamamen farklı hücre popülasyonları olarak kabul edilebileceğini 2010 yılında öne sürmüştür. Takip eden yıllarda, telositler sayısız organda tanımlanmış ve birbirleriyle temas kurarak (homo-hücrel temaslar) bağlantılar oluşturduğu belirtilmiştir. İnsanların ve laboratuvar memelilerinin stromal alanında her yerde bulunmaktadır. Telopod olarak adlandırılan benzersiz ve son derece uzun (birkaç on ila yüzlerce μm) hücre uzatıları bulunmaktadır. Popescu "telositler için mümkün olan en kısa tanımı telopodlu hücreler" olarak söylemiştir¹³. Telopodlar ince, filamentli bölgeler (podomer) ve boncuk benzeri görünüme sahip dilate alanlar (podom) ile karakterizedir¹⁴. Telositlerin yakın zamanda sadece FIB-SEM tomografisi aracılığıyla gözlemlenen üç boyuta sahip olduğu ve telopodların interstisyel

alanı bölen şerit benzeri uzantılar ile tanımlandığı görülmüştür¹⁵. Ağlar oluşturma yeteneğinin yanı sıra, telositlerin farklı hücrelerle lokal iletişim sağlayabileceği ve ayrıca uzak iletişimi kurmak için ekstrasellüler veziküller taşıdığı belirlenmiştir^{16,17}. Telositler, vertebral seröz membranlar ve organlarında yaygın olarak dağılım göstermektedir¹⁸. Kök hücre toplulukları^{13,19-21} ve kan kılcalları^{22,23} ile ilişkili olarak telositler stratejik yer tutarlar. Aynı zamanda telopodların da mast hücreleri, bazofiller, lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri veya makrofajlar ile yakın temas kurdukları gösterilmiştir⁹. Telositlerin bağlantılarının ayrıntılı bir temsili şekli gösterilmektedir (Şekil 1)²⁴.

Bu hücrelerin fonksiyonlarını bulmak için klasik optik ve elektronik mikroskopi, ileri genomik ve proteomik tekniklere kadar birçok araştırma yöntemi kullanılmıştır. Böylece telositlerin mezenkimal kök hücre adipositlerinden, fibroblastlardan ve endotel hücrelerinden farklılaşması sağlanmıştır^{25,26}. Telositlerin keşfi ve tanımlanması birçok tartışmaya yol açmıştır. Tartışmalı niteliklerine rağmen telositlerin birçok prestijli dergide yer aldığı için altını çizmek istiyoruz. Örnek olarak Nature dergisinde yayınlanan ve ince bağırsağın epitelinin yenilenmesi sırasında telositlerin rolüne odaklanan bir makaleyi verebiliriz²⁷. İlk makalenin



Şekil 2. 2010 ve 2019 yılları arasında anahtar kelime olarak "Telocytes" ile Pubmed'de aranan yayın trendleri²⁸.

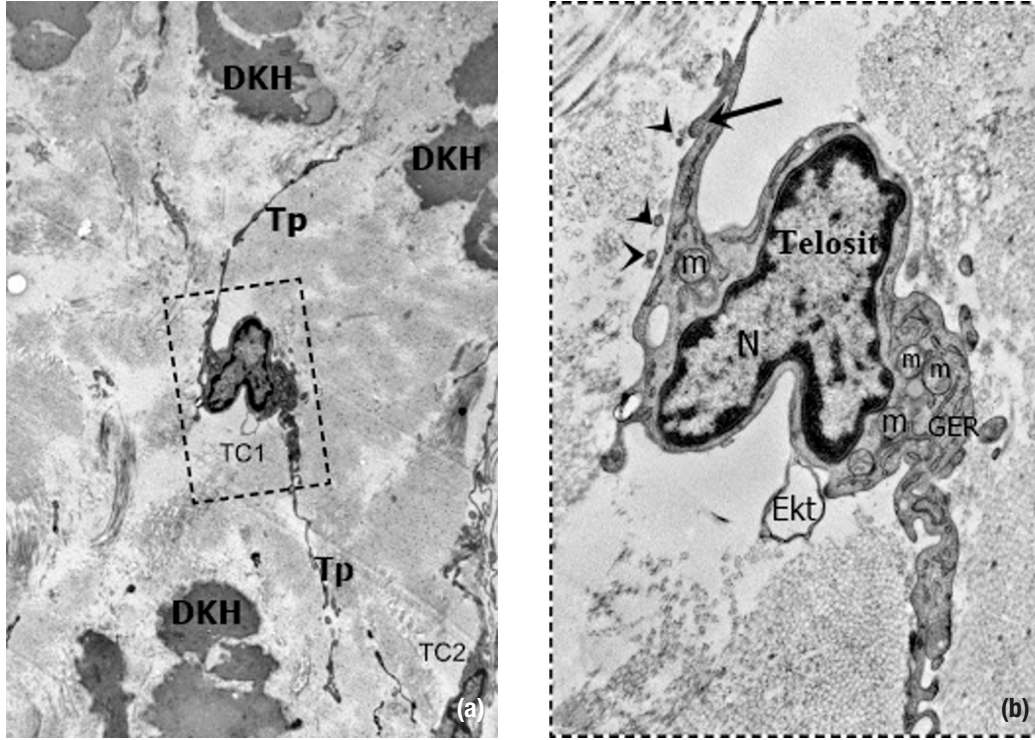
yayımlanmasından günümüze kadar, telositlerin yattığı ilgi, PubMed'de yıllık olarak yayınlanan makale sayısını özetleyen grafikte izlenebilir (Şekil 2)²⁸.

Daha fazla çalışma telositlere ışık tuttuğça, doku homeostasisin karmaşıklığını ve insan hastalıklarının patogenezi anılmanın yeni yollarını keşfedebiliriz. Bu derleme, telositlerin morfolojik özelliklerini, organ ve dokulardaki dağılımlarını, telositleri tanımlayan anahtar ekspresyon belirteçlerini ve doku homeostasisi ve yapısındaki olası fonksiyonlarını özetlemektedir.

Morfolojik Özellikleri

Telositler kendilerini diğer stromal hücrelerden ayırtan farklı fiziksel özelliklere sahiptirler. Bu fiziksel özellikler arasında, telopodların varlığı ve çok az sitoplazma ile çevrili oval şekilli çekirdek yer alır. Hücre gövdesinden uzanan telopodların sayısı farklı dokular arasında değişmekle birlikte, iki boyutlu bir doku kesitinde tipik olarak görülen iki ile üç sitoplazmik uzantı bulunmaktadır. Telositlerin şekli telopodlarının sayısına bağlıdır. Hücre gövdesi, uzantı sayısına bağlı olarak genellikle armut biçimli, iğ biçimli, üçgen veya hatta stellat şeklinde tanımlanmaktadır²⁹. Konumsal görünümüleri, telopod sayısına bağlı olarak farklı sayıda köşeye sahip çok

yüzlü olmaktadır. Elektron mikroskopi görüntülerinden yapılan ölçümlerde ortalama hücre gövdesi boyutları $9,39 \pm 3,26 \mu\text{m}$ 'dir. Çekirdek, hücre hacminin yaklaşık %25'ini kaplar ve çekirdek zarına bağlı heterokromatin kümeleri içermektedir. Çekirdeğin çevresinde bulunan sitoplazması hücre gövdesinin yaklaşık %5-10'unu oluşturan mitokondrilerce zengindir. Mitokondri özellikle perinükleer sitoplazmada ve sitoplazmik uzantıların dilate bölgelerinde bulunur. Granüller ve agranüller endoplazmik retikulum ve hücre iskeleti elemanları (ince ve ara filamanlar) dâhil olmak üzere az miktarda golgi kompleksi içermektedir. Hücrenin çevresinde, çok ince veya kesintili bir bazal lamina, plazmalemma ve çok sayıda kaveol bulunmaktadır. Kaveoller, sitoplazma hacminin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur ve hücre membranı uzunluğunun mikrometresinde yaklaşık $0,5 \mu\text{m}$ kaveol bulunmaktadır¹². Tek bir ultrastrüktürel kesitte, alana ve kesit açısına bağlı olarak yaklaşık 2-3 telopod görülür³⁰. Çünkü telopodların üç boyutlu kıvrımları, iki boyutlu ince kesitte tam uzunluklarında görüntülenmelerine imkân vermemektedir. Hücre kültüründe uygun koşullarda telopodların tam uzunlukları ölçülebilir. Elektron mikroskop görüntülerinde telopodların uzunluğu onbinlerce mikrometre olarak ölçülmüştür. Telopodlar kalınlık olarak çoğunlukla ışık mikroskobu çözünürlük



Şekil 3. a, b. İnsan miyometriyumunda telositin transmisyon elektron mikroskop (TEM) görüntüsü: İki telosit (TC) hücre gövdesi (TC1 ve TC2) düz kas hücreleri arasında interstisyel alanda görülmektedir (Ölçek çubuğu=5µm) (a). Birinci şekildeki işaretli alanın daha büyük büyütmede ayrıntısı (Ölçek çubuğu=1,5µm) (b) (TC, telosit; Tp, telopod; DKH, düz kas hücresi; m, mitokondri; GER, granüllü endoplazmik retikulum; N, nükleus; okbaşı, eksozom; Ekt: ektozom; ok, hücresel bağlantı)³².

gücünde 0,2 µm altında, elektron mikroskobu altında $0,10 \pm 0,05$ µm olarak tespit edilmiştir¹². Telopodlar üzerindeki dilate alanlar podom olarak adlandırılır ve mitokondri, endoplazmik retikulum, kaveol ve Ca^{2+} alımı/salınımı birimleri içerir. Podomların arasında ince segmentler podomer olarak adlandırılır. Telopodların, bağışıklık hücreleri, kas lifleri, sinir lifleri, kan damarları ve epitelyal hücreler dâhil olmak üzere çevresindeki birçok hücre tipiyle ilişki kurabildiği belirtilmiştir. Telositleri doğru bir şekilde tanımlamak için Popescu ve meslektaşları³¹, telositler için “platin standart” olarak adlandırılan kriter geliştirmişlerdir. Bu kriterleri özetlemek gerekirse: telositlerin epitelyuma geçmediği, birçok hedef hücre ile yakın temas halinde olduğu, uzun sitoplazmik uzantılarının bulunduğu ve diğer hücrelerden farklı bir organel bileşimine sahip oldukları belirtilmiştir³¹. Tümü transmisyon elektron mikroskobu (TEM) tarafından gözlemlenen ultrastrüktürel özelliklere dayanan bu kriterler, çeşitli doku tiplerindeki telositleri keşfetmek için kullanılmıştır ve dokulardaki dağılımlarını tespit etmelerinde bilim insanlarına yardımcı olmuştur. İnsan miyometriyumunda düz kas hücreleri arasında interstisyel alanda bulunan telositler TEM ile görüntülenmiştir (Şekil 3)³².

Organ ve Dokulardaki Dağılımı

Yukarıda belirtildiği gibi, telositler birçok dokuda bulunur ve çok yaygın bir şekilde organların interstisyel alanlarında lokalize olur. Örneğin, kalpteki telositler epikardiyum, miyokardiyum ve endokardiyumun interstisyel bölgelerinde bulunmaktadır^{22,33,34}. Burada, telositlerin uzun telopodlarının çevredeki kan damarları ile etkileşime girdiği belirlenmiştir³⁵. Memelilerde, bağırsakta muskularis, submukoza ve lamina propria tabakalarının hepsinde telositler bulunmaktadır^{14,27,36,37}. Muskulariste, telositler interstisyel alanda bulunmaktadır ve sinir lifleri, düz kas hücreleri, kan damarları ve epitel hücreleri ile etkileşime girmektedir³⁶. Diğer organlarda bulunan telositlerde benzer bağlantılara ve hücreler arası etkileşimlere sahiptir (Tablo 1). Yapılan çalışmalar, diğer dokuların subepitelyal bölgelerindeki telositleri tanımlayarak bu bulguları desteklemektedir. Prostatta, epitelyal kök hücre regülasyonundaki spesifik rolleri henüz belirlenememiş olmasına rağmen telositler, subepitelyal alanda telopodları aracılığıyla birbiriyle iç içe birçok temas oluşturmaktadır^{27,38}.

Tablo 1. Telositlerin çeşitli organlardaki varlığı ve moleküler belirteçleri

Organ	Lokalizasyon	İlişkili hücreler	Moleküler belirteçler	Referanslar
Akciğer	Subepitelyal stroma Bronkoalveolar bağlantılar	Epitel, kök hücreler	c-kit, CD34	13, 53
Kalp	Epikardiyum, endokardiyum, miyokardiyum	Sinir fibrilleri, Plazma hücresi, lenfositler, kapiller, satellit hücresi	c-kit, CD34, S100	22, 33, 34
Kalp kapakçıkları	Mitral kapak, triküspit kapak, aort kapak	Kök hücreler	c-kit, CD34, vimentin, PDGFR β	54
Aort, kan damarları, Pulmonar ven	Tunika media, tunika adventisya, pulmonar venin miyokardiyal kolu	Arteriyoller, venüller, kılcal damarlar, sinir sonlanmaları	c-kit	55, 56
Trake ve bronşlar	Stroma	Subepitelyum, düz kas hücreleri	c-kit	57
Meninksler ve choroid pleksus	Choroid plexus interstisyumu	Ependimal hücreler, kan damarları ve kök hücreler	c-kit	58
Özofagus	Özofagal mukozanın lamina propriası, kas tabakası	Lenfosit, sinirler, kılcal damarlar	CD34, vimentin	59
Duodenum, Jejunum, Kolon	Subepitelyum Lamina propria, mukoza, submukoza, muskularis,	Bağışıklık hücreleri, kan damarları, sinir sonlanmaları, düz kas hücreleri, kök hücreler	CD34, vimentin, PDGFR α , FOXL1, GLI1, SOX6, CD90	14, 27, 37, 41, 60
Pankreas	Ekzokrin pankreas	Kan damarları, sinirler, asiner hücreler ve kanallar	c-kit, CD34, vimentin, α -SMA, S100	9
Safra kesesi	Epitel yakınında, düz kas lifleri arasındaki interstisyel alanlarda	Düz kas hücreleri ve kılcal damarlar	c-kit, CD34, vimentin	61
Tükürük bezleri	Parotis stroması, interasinar stroma, subductal stroma	Duktuslar, kan damarları, parotis bezi asini	c-kit, vimentin, α -SMA	62
Böbrek	Subkapsular alan	Makrofaj	c-kit, CD34, vimentin	63, 64
Üreter ve idrar kesesi	Lamina propriada düz kas demetleri arasında	Düz kas hücreleri, sinir sonlanmaları, kılcal damarlar	CD34/calreticulin ve PDGFR α /calreticulin	44, 63
Plasenta	Villusun mezenkimal dokusu	Kan damarları, kollajen lifler, vasküler düz kas hücreleri	c-kit, CD34, vimentin	65
Miyometriyum	Miyometriyal lifler arasında	Miyositler, sinir lifleri, kılcal damarlar	c-kit, CD34	10, 36, 66
Kemik iliği	Kemik iliği	Arteriol, kılcal damarlar	-	67
Fallop tüpü	Ampulla bölgesi, lamina propria, düz kas lifleri arasında	Epitel, kılcal damarlar	c-kit, CD34	31
Meme bezi	Meme bezi stroması	Sinir lifleri, kılcal damarlar, bağışıklık hücreleri, fibroblastlar	CD34, vimentin, CD10	68, 69
Dalak	Kırmızı pulpa	Lökosit	Vimentin, c-kit, CD34	70
Deri	Dermis	Fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve kollajen ve elastik lif demetleri	c-kit, CD34, vimentin	43, 71
Vajina	Muskuler tabaka	Düz kas hücreleri	c-kit	72
Prostat	Stroma	Kan damarları, sinirler, bağışıklık hücreleri	CD34	38

Moleküler Belirteçleri

Telositler, memeli vücudundaki farklı organ ve dokulardaki çeşitli immünohistolojik belirteçlerle işaretlenmiştir. Şu anda tek bir proteinin ekspresyonu ile bir hücre tipi olarak telositleri ayırt etmenin basit bir yolu yoktur. Bununla birlikte, en sık kullanılan belirteçler c-Kit (CD117), CD34, Vimentin, Platelet-derived

growth factor receptor alfa ve beta (PDGFR α ve β) ve α -smooth muscle actin (α -SMA)'dir (Tablo 1). c-Kit'in hematopoetik kök hücrelerde ve ortak miyeloid progenitörlerin yanısıra multipotent progenitör hücrelerde ifade edildiği bilinmektedir. Ek olarak, CD34 erken hematopoezde rol oynadığı düşünülen bir hücre yüzeyi işaretleyicisidir; bu yüzden c-Kit ve/veya CD34'ü eksprese eden telositlerin

hematopoietik bir kökenden geldiği düşünülmüştür. Bir tür ara filament olan Vimentin ve PDGFR α , her ikisi de mezenkimal hücrelerde eksprese edilen bir reseptör tirozin kinazı kodlar ve bu nedenle bu iki gen genellikle ko-lokalizedir. α -SMA, adından da anlaşılacağı gibi, düz kas hücrelerinde kuvvetle ifade edilmektedir. PDGFR α , özofagus, mide ve ince ve kalın bağırsağın telositlerinde CD34 ile birlikte eksprese edilir, bu da bu hücrelerin stromal mezenkimal hücrelerin bir popülasyonunu oluşturduğunu gösterir³⁷. Telositlerin protein belirteçlerini tanımlamak için kullanılan yöntemler standart immünohistokimyasal (IHC) boyama metodu ve elektron mikroskopisi için altın ile immüno-etiketlemidir. Fakat standart IHC tekniklerinin kullanılması, ilgilenilen hücrelerin ne kadar doğru tanımlanacağını sınırlar, çünkü IHC yöntemleri bir hücrenin ultrastrüktürel özelliklerini görselleştiremez. Diğer yandan, elektron mikroskopunda belirli protein belirteçleri için immüno-etiketleme, sadece ilgili proteinin saptanması için değil, aynı zamanda hücrenin telosit kriterlerinin karşılamasını sağlayan ultrastrüktürel özelliklerin değerlendirilmesine de izin verir.

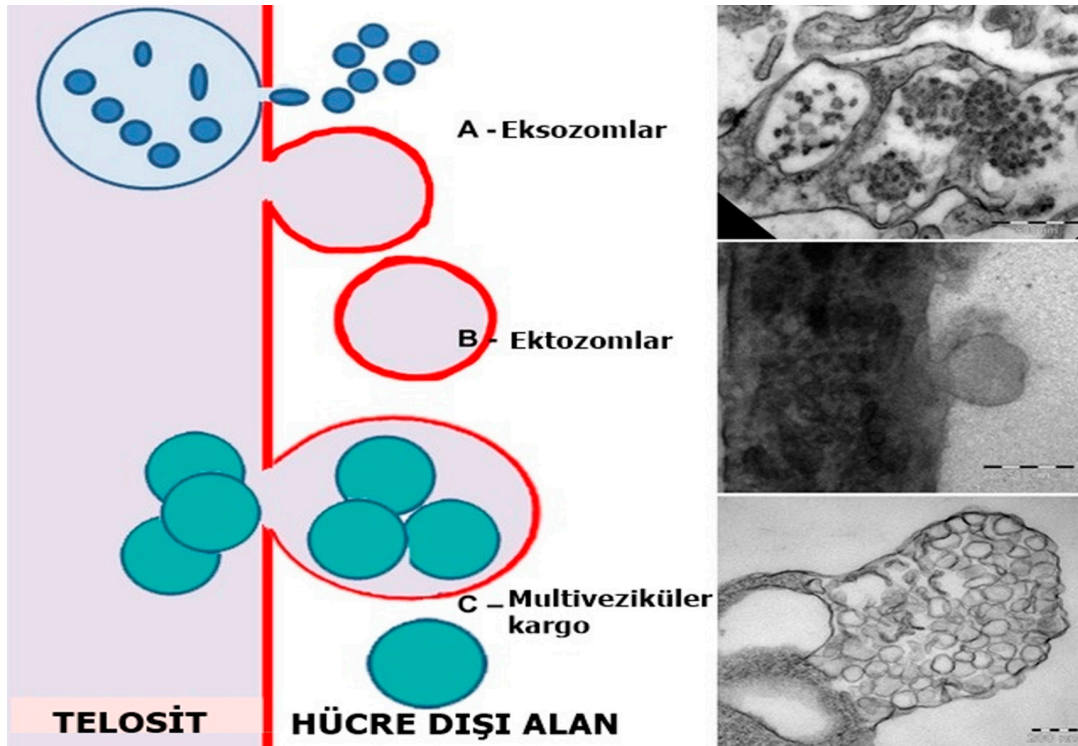
Telositlerde eksprese edilen gen belirteçlerinin sadece dokudan dokuya farklılık göstermediği, bazen aynı doku içindeki farklı telositler arasında da farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin, miyokarda, hepsinde olmasa da, telositlerin bazılarında c-Kit eksprese edilir ve bazı telositlerde de CD34, c-Kit ile birlikte eksprese edilir. Bu hücreler ayrıca vimentin ekspresyonu için güçlü bir şekilde pozitifdir ve bazıları α -SMA için de pozitifdir³⁹. Tek hücreli RNA-sekansı veya sequential RNA-FISH (RNA floresan in situ hibridizasyonu) teknolojileri muhtemelen bu konuda yardımcı olacaktır⁴⁰. Aslında, son zamanlarda yapılan bir çalışma, BMP5, BMP2 ve WNT5A dahil olmak üzere fare telositlerinde tanımlanan birçok belirteci eksprese eden insan bağırsak mezenkimalinin RNA-seq yoluyla "stromal 2" popülasyonunu tanımlamıştır⁴¹. Gelecekte ayrı bir hücre tipi olarak telositleri daha iyi tanımlamak için doku tipine bakılmaksızın telositlere özgü bir belirteç veya belirteçleri tanımlamak önemli olacaktır.

Fonksiyonları

Telositlerle ilgili çok sayıda yayın olmasına rağmen fonksiyonları hala anlaşılamamıştır. Telositlerle ilgili tanımların birçoğu Popescu ve meslektaşları tarafından belgelenmiştir. Bu yüzden telositlerin tanımlandığı

alandaki spesifikleşmemiş bilgi, telosit fonksiyonu hakkında tartışmalı çıkarımlara yol açmıştır. Örneğin, Popescu'nun ekibi memeli kalp kök hücrelerini desteklemede yer alacak telositleri tanımlarken, bu kalpteki kök hücreler görüşü geniş ölçüde tartışmalı görülmüştür¹⁹. Bu nedenle, telositlerin belirtilen işlevlerinin çoğunun şu anda fonksiyonel kanıtlara dayanmadığı belirtilmiştir. Doku homeostazisi ve hastalığındaki birçok sonuçtan, öngörülen telosit fonksiyonlarının bazılarını bu derlemede vurguladık. Telositlerin farklı yapısal özellikleri, dokulardaki yerleşimleri bu hücrelerin önemli fonksiyonel rolleri olduğunu düşündürmektedir. İlk olarak, telositlerin çevrelerindeki çok sayıda hücre ile temas kurma yeteneği, gelişim ve homeostazis sırasında yapısal desteği doku organizasyonunu kolaylaştırabilir. Kalpte, telositlerin organın karmaşık üç boyutlu yapısını oluşturmaya yardımcı olduğuna ve kalp gelişimi sırasında lokalizasyonlarına ve hücre etkileşimlerine dayanarak morfogenez sırasında doku organizasyonuna rehberlik ettiğine inanılmıştır⁴². Telositler daha fazla hücresel düzeyde yapısal desteğe katkıda bulunabilir; deri kıl folikülleri ve ter bezleri gibi küçük bileşenlerden oluşur ve telositlerin bu yapıları çevreleyen ağ benzeri bir iletişim ağı oluşturduğu belirtilmiştir⁴³. Ekzokrin pankreasta ve bağırsak kök hücrelerinin bulunduğu bağırsak kriplerinde benzer telosit örnekleri bulunmaktadır^{9,14,36}. Sürekli fiziksel strese maruz kalan organlarda, telositler mekanik algılamanın modülasyonunda önemli bir rol oynayabilir. Örneğin, bağırsağın muskularis tabakasında telositler tarafından kurulan hücreler arası ağların, deformasyona dirençli sabit/katı bir yapı oluşturduğu ve dolayısıyla gastrointestinal sistemdeki peristaltik hareketleri desteklediği öne sürülmüştür. Benzer şekilde, idrar kesesinin interstisyel alanı içindeki telositlerin iletişim ağının, idrar kesesinin gerilmesi sırasında mekanik bir destek sağladığı öne sürülmüştür^{44,45}. Son olarak, kasılma ve gevşeme hareketleri yapan iskelet kasının, motor aktivitesi sırasında telositlerin mekanik desteğinden yararlanabileceği düşünülmüştür⁴⁶.

Fibroblastlarla birlikte telositlerin de bağ dokusunu oluşturan hücrelerden olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlar ve ürünleri (kollajen ve elastik lifler) mekanik transdüksiyonda rol oynar, aynı zamanda dokunun yeniden şekillenmesinde ve enflamatuar süreçlere de katkıda bulunur. Öte yandan, telositlerin mekanik duyarlılıktan sorumlu olduğu ve farklı tipteki hücrelerle uzun sitoplazmik uzantıları aracılığıyla işlevsel olarak bağlantılar kurarak onarıcı ve rejeneratif mekanizmalara katkıda bulunabileceği belirtilmiştir⁴⁷. Bu



Şekil 4. Telositler tarafından salınan üç tip ekstrasellular vezikülün elektron mikroskopik görüntülerine karşılık gelen şematik gösterim⁴⁹.

nedenlerden dolayı, telositler sıklıkla “bağlantı hücreleri” olarak adlandırılmıştır. Telositlerin farklı organlarda çeşitli rolleri olduğu düşünülmektedir. Telositler, iki hücre arasında moleküller ve iyonların geçişine izin veren *gap junction*’lar aracılığıyla komşu hücrelerle birçok noktadan doğrudan temas kurar. Ayrıca, telositlerin kısa mesafeli sinyal salınımı yoluyla komşu hücrelerle iletişim kurdukları öne sürülmüştür.

Telositler telopodları sayesinde benzer hücrelerle bağlantı kurabilmekte veya farklı hüresel bağlantılar aracılığı ile kan damarları, sinir sonlanmaları ve diğer birçok hücre (kardiyomiyositler, kök hücreler ve immünoreaktif hücreler) ile bağlantı kurabileceği belirtilmiştir. Telositlerin benzer ve farklı hüresel bağlantılarla interstisyel üç boyutlu bir ağ oluşturduğu bildirilmiştir⁴⁸. Kalpteki elektron mikroskobu görüntüleri, bu hücrelerin üç tip hücre dışı vezikül salgıladığını göstermektedir: eksozomlar (yani endozomal kompartımanda üretilen hücre dışı veziküller), ektozomlar (hücrenin plazma membranından tomurcuklanan veziküller) ve multi-endomembran bağlı veziküller içeren multi-veziküler kargolar (Şekil 4)⁴⁹. Bu veziküllerin salınımının tam olarak fonksiyonları henüz belirlenememiş, ancak Popescu’nun grubu, deneysel olarak gösterilmeye

devam etmesine rağmen, gelişim sırasında kalpteki kardiyomiyositlerin farklılaşma programını düzenleyebileceklerini öne sürmüştür. Bu nedenle telositler, küçük moleküllerin parakrin veya jukstakrin salgılanmasıyla normal veya patolojik durumlarda komşu hücrelere önemli makromolekülleri, RNA, proteinler veya mikro-RNA’ları gönderen hücre dışı veziküller ile hücre içi sinyal iletişimine karışmaktadır^{32,49,50}. Telositlerin ayrıca immun yanıtın düzenlenmesiyle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Telositlerde sitokinlerin ekspresyonu üç farklı sistemde bildirilmiştir: kalp, cilt ve bağırsak. Popescu’nun grubu⁵¹, fare kardiyak telositlerinin protein salgı profil analizini gerçekleştirmiş ve bu hücrelerin, enflamatuar bir yanıtı aktive etmek için enfeksiyon üzerine aktive edilen pro-enflamatuar bir sitokin olan interlökin 6 (IL-6)’yı eksprese ettiğini belirlemiştir. Benzer şekilde, insan derisi telositlerindeki sitokin profili analizi, fibroblastlarla karşılaştırıldığında, bu hücrelerin sadece IL-6’yı değil, aynı zamanda pro-enflamatuar sitokin IL-10’u da eksprese ettiğini göstermiştir⁵². Son olarak, bağırsağın lamina propriasında bulunan telositlerin transkriptomik analizleri, diğer stromal hücrelerle karşılaştırıldığında IL-6 ve IL-10’un diferansiyel yukarı regülasyonu gösterilmiştir²⁷.

Bu faktörler birçok enflamatuar hastalık ve otoimmün hastalıkla ilişkilidir, bu nedenle telositlerde bu genleri silen fonksiyonel bir çalışma, bağışıklık ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde telositlerin rolüne yeni bir ışık tutabilir.

Sonuç

Telositler son zamanlarda çok sayıda dokudaki varlıklarının keşfedilmesi ve yapısal destek ve hücre-hücre iletişimindeki rolleri nedeniyle ön plana çıkmışlardır. Bu derleme, telositlerin, buldukları yere bağlı olarak, farklı immünohistokimyasal özellikler, ultrastrüktürel özellikler gösterebileceğini ve kendi aralarında veya diğer hücre tipleri ile temas eden karmaşık ağlar oluşturabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte telositler hakkında hala cevaplanmamış sorular vardır. Telositlerin vücuttaki varlığı açıktır, ancak moleküler belirteçlerin ekspresyonu farklı dokular arasında önemli ölçüde değişmektedir. İmmünohistokimyasal boyama, telositlerin, belirteçlerinin farklı kombinasyonlarıyla tanımlanan heterojen bir popülasyon olduğunu göstermesine rağmen, hala telositlerin kesin olarak tanımlanması için hangi belirteçlerin veya belirteç kombinasyonlarının kullanılabileceği konusunda belirsizlikler vardır. Bu nedenle, telositler henüz farklı bir hücre popülasyonu olarak yaygın bir şekilde kabul edilmemektedir. Telositlerin, ayrı bir hücre popülasyonu olarak kabul edilmesi, histoloji ve hücre biyolojisi ders kitaplarına telositleri dahil etmekte ve histolojik terminoloji "*Terminologia Histologia*" dahil etmekte tereddüt eden morfoloğlar için önemli olacaktır. Telositleri farklı bir hücre tipi olarak daha iyi tanımlamak için, gen ekspresyon profillerinin, fonksiyonlarının ve hücre soyunun daha detaylı incelenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Hirst GDS, Ward SM. Interstitial cells: Involvement in rhythmicity and neural control of gut smooth muscle. *J Physiol* 2003;550(2):337-46.
- Faussone-Pellegrini MS. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardiac portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells. *Arch Ital Anat Embryol* 1977;82(2):157-77.
- Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1982;71:1-130.
- Gabella G. Intestinal smooth muscle development. In *Advances in the Innervation of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier Science Publishers; 1992. p.35-47.
- Torihashi S, Gerthoffer WT, Kobayashi S, Sanders KM. Identification and classification of interstitial cells in the canine proximal colon by ultrastructure and immunocytochemistry. *Histochemistry* 1994;101(3):169-83.
- Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol* 2006;68:307-43.
- Forrest A, Huizinga JD, Wang XY, Liu LW, Parsons M. Increase in stretch-induced rhythmic motor activity in the diabetic rat colon is associated with loss of ICC of the submuscular plexus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294(1): G315-26.
- Lecoin L, Gabella G, Le Douarin N. Origin of the c-kit-positive interstitial cells in the avian bowel. *Development* 1996;122(3):725-33.
- Popescu LM, Hinescu M E, Ionescu N, Ciontea SM, Cretoiu D, Ardelean C. Interstitial cells of Cajal in pancreas. *J Cell Mol Med* 2005;9(1):169-90.
- Ciontea SM, Radu E, Regalia T, Ceafalan L, Cretoiu D, Gherghiceanu M, et al. C-kit immunopositive interstitial cells (Cajal-type) in human myometrium. *J Cell Mol Med* 2005;9(2):407-20.
- Hutchings G, Williams O, Cretoiu D, Ciontea SM. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *J Cell Mol Med* 2009;13(10):4268-82.
- Popescu LM, Faussone-Pellegrini MS. TELOCYTES - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. *J Cell Mol Med* 2010;14(4):729-40.
- Popescu LM, Gherghiceanu M, Suciuc LC, Manole CG, Hinescu ME. Telocytes and putative stem cells in the lungs: electron microscopy, electron tomography and laser scanning microscopy. *Cell Tissue Res* 2011;345(3):391-403.
- Cretoiu D, Cretoiu SM, Simionescu AA, Popescu LM. Telocytes, a distinct type of cell among the stromal cells present in the lamina propria of jejunum. *Histol Histopathol* 2012;27(8):1067-78.
- Cretoiu D. The Third Dimension of Telocytes Revealed by FIB-SEM Tomography. In: *Telocytes*. Adv Exp Med Biol (Singapore) 2016;913:325-34.
- Faussone-Pellegrini MS, Gherghiceanu M. Telocyte's contacts. *Semin Cell Dev Biol* 2016;55:3-8.
- Bassotti G, Villanacci V, Cretoiu D, Cretoiu SM, Becheanu G. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out. *World J Gastroenterol* 2013;19(26):4099-105.
- Cretoiu SM, Popescu LM. Telocytes revisited. *Biomolecular Concepts* 2014;5(5):353-69.
- Popescu LM, Gherghiceanu M, Manole CG, Faussone-Pellegrini MS. Cardiac renewing: interstitial Cajal-like cells nurse cardiomyocyte progenitors in epicardial stem cell niches. *J Cell Mol Med* 2009;13(5):866-86.
- Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *J Cell Mol Med* 2010;14(4):871-77.

21. Luesma MJ, Gherghiceanu M, Popescu LM. Telocytes and stem cells in limbus and uvea of mouse eye. *J Cell Mol Med* 2013;17(8):1016–24.
22. Gherghiceanu M, Manole CG, Popescu LM. Telocytes in endocardium: electron microscope evidence. *J Cell Mol Med* 2010;14(9):2330–4.
23. Cantarero CI, Luesma BMJ, Junquera EC. Identification of telocytes in the lamina propria of rat duodenum: transmission electron microscopy. *J Cell Mol Med* 2011;15(1):26–30.
24. Cretoiu D, Radu BM, Banciu A, Banciu DD, Cretoiu SM. Telocytes heterogeneity: From cellular morphology to functional evidence. *Semin Cell Dev Biol* 2017;64:26–39.
25. Zheng M, Sun X, Zhang M, Qian M, Zheng Y, Li M, et al. Variations of chromosomes 2 and 3 gene expression profiles among pulmonary telocytes, pneumocytes, airway cells, mesenchymal stem cells and lymphocytes. *J Cell Mol Med* 2014;18(10):2044–60.
26. Song D, Cretoiu D, Zheng M, Qian M, Zhang M, Cretoiu SM, et al. Comparison of Chromosome 4 gene expression profile between lung telocytes and other local cell types. *J Cell Mol Med* 2016;20(1):71–80.
27. Shoshkes-Carmel M, Wang YJ, Wangenstein KJ, Tóth B, Kondo A, Massasa EE, et al. Subepithelial telocytes are an important source of Wnts that supports intestinal crypts. *Nature* 2018;557(7704):242–6.
28. Cretoiu D, Vannucchi MG, Bei Y, Manetti M, Fausone-Pellegrini MS, Ibba-Manneschi L, et al. Telocytes: New Connecting Devices in the Stromal Space of Organs. In: Loewy Z, editor. *Innovations in Cell Research and Therapy*. London, UK: IntechOpen; 2019.
29. Kucyba I, Janas P, Ciuk S, Cholopiak W, Klimek-Piotrowska W, Holda MK. A comprehensive guide to telocytes and their great potential in cardiovascular system. *Bratislavské Lekárske Listy* 2017;118(5):302–9.
30. Popescu LM. The tandem: Telocytes-Stem cells. *J Biol Biomed Eng* 2011;5(2):83–92.
31. Popescu LM, Ciontea SM, Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1101(1):139–65.
32. Cretoiu D, Xu J, Xiao J, Cretoiu SM. Telocytes and their extracellular vesicles-Evidence and Hypotheses. *Int J Mol Sci* 2016;17(8):1322.
33. Popescu LM, Manole CG, Gherghiceanu M, Ardelean A, Nicolescu MI, Hinescu ME, et al. Telocytes in human epicardium. *J Cell Mol Med* 2010;14(8):2085–93.
34. Kostin S. Myocardial telocytes: a specific new cellular entity. *J Cell Mol Med* 2010;14(7):1917–21.
35. Hinescu ME, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. *J Cell Mol Med* 2005;9(4):972–5.
36. Cretoiu SM, Cretoiu D, Popescu LM. Human myometrium-the ultrastructural 3D network of telocytes. *J Cell Mol Med* 2012;16(11):2844–9.
37. Vannucchi MG, Traini C, Manetti M, Ibba-Manneschi L, Fausone Pellegrini MS. Telocytes express PDGFR α in the human gastrointestinal tract. *J Cell Mol Med* 2013;17(9):1099–108.
38. Corradi LS, Jesus MM, Fochi RA, Vilamaior PS, Justulin LA, Jr Góes RM, et al. Structural and ultrastructural evidence for telocytes in prostate stroma. *J Cell Mol Med* 2013;17(3):398–406.
39. Hinescu ME, Gherghiceanu M, Mandache E, Ciontea SM, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization. *J Cell Mol Med* 2006;10(1):243–57.
40. Shah S, Lubeck E, Zhou W, Cai L. seqFISH Accurately Detects Transcripts in Single Cells and Reveals Robust Spatial Organization in the Hippocampus. *Neuron* 2017;94(4):752–8.
41. Kinchen J, Chen HH, Parikh K, Antanaviciute A, Jagielowicz M, Fawcner-Corbett D, et al. Structural remodeling of the human colonic mesenchyme in inflammatory bowel disease. *Cell* 2018;175(2):372–86.
42. Bani D, Formigli L, Gherghiceanu M, Fausone-Pellegrini MS. Telocytes as supporting cells for myocardial tissue organization in developing and adult heart. *J Cell Mol Med* 2010;14(10):2531–8.
43. Ceafalan L, Gherghiceanu M, Popescu LM, Simionescu O. Telocytes in human skin-are they involved in skin regeneration? *J Cell Mol Med* 2012;16(7):1405–20.
44. Vannucchi MG, Traini C, Guasti D, Del Popolo G, Fausone-Pellegrini MS. Telocytes subtypes in human urinary bladder. *J Cell Mol Med* 2014;18(10):2000–8.
45. Pieri L, Vannucchi MG, Fausone-Pellegrini MS. Histochemical and ultrastructural characteristics of an interstitial cell type different from ICC and resident in the muscle coat of human gut. *J Cell Mol Med* 2008;12(5b):1944–55.
46. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Sáez FJ, Díaz-Flores Jr L, Madrid JF. Telocytes in neuromuscular spindles. *J Cell Mol Med* 2013;17(4):457–65.
47. Chaitow L. Telocytes: Connective tissue repair and communication cells. *J Bodywork Mov Ther* 2017;21(2):231–3.
48. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes - their junctions and functional implications. *Cell Tissue Res* 2012;348(2):265–79.
49. Fertig ET, Gherghiceanu M, Popescu LM. Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. *J Cell Mol Med* 2014;18(10):1938–43.
50. Zhou J, Zhang Y, Wen X, Cao J, Li D, Lin Q, et al. Telocytes accompanying cardiomyocyte in primary culture: two- and threedimensional culture environment. *J Cell Mol Med* 2010;14(11):2641–5.
51. Albulescu R, Tanase C, Codrici E, Popescu D, Cretoiu SM, Popescu LM. The secretome of myocardial telocytes modulates the activity of cardiac stem cells. *J Cell Mol Med* 2015;19(8):1783–94.

52. Kang Y, Zhu Z, Zheng Y, Wan W, Manole CG, Zhang Q. Skin telocytes versus fibroblasts: two distinct dermal cell populations. *J Cell Mol Med* 2015;19(11):2530–9.
53. Popescu LM, Manole E, Șerboiu CS, Manole CG, Suciuc LC, Gherghiceanu M, et al. Identification of telocytes in skeletal muscle interstitium: implication for muscle regeneration. *J Cell Mol Med* 2011;15(6):1379–92.
54. Yang Y, Sun W, Wu SM, Xiao J, Kong X. Telocytes in human heart valves. *J Cell Mol Med* 2014;18(5):759–65.
55. Zhang HQ, Lu SS, Xu T, Feng YL, Li H, Ge JB. Morphological evidence of telocytes in mice aorta. *Chinese Med J* 2015;128(3):348–52.
56. Gherghiceanu M, Hinescu ME, Andrei F, Mandache E, Macarie CE, Faussone Pellegrini MS, et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. *J Cell Mol Med* 2008;12(5a):1777–81.
57. Rusu MC, Jianu AM, Mirancea N, Didilescu AC, Manoiu VS, Paduraru D. Tracheal Telocytes. *J Cell Mol Med* 2012;16(2):401–5.
58. Popescu BO, Gherghiceanu M, Kostin S, Ceafalan L, Popescu LM. Telocytes in meninges and choroid plexus. *Neurosci Lett* 2012;516(2):265–9.
59. Chen X, Zheng Y, Manole CG, Wang X, Wang Q. Telocytes in human oesophagus. *J Cell Mol Med* 2013;17(11):1506–12.
60. Karpus ON, Westendorp BF, Vermeulen JL, Meisner S, Koster J, Muncan V, et al. Colonic CD90+ Crypt fibroblasts secrete semaphorins to support epithelial growth. *Cell Rep* 2019;26(13):3708–968.
61. Hinescu ME, Ardeleanu C, Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *J Mol Histol* 2007;38(4):275–84.
62. Nicolescu MI, Bucur A, Dinca O, Rusu MC, Popescu LM. Telocytes in parotid glands. *The Anatomical Record: Adv Integr Anat Evol Biol* 2012;295(3):378–85.
63. Zheng Y, Zhu T, Lin M, Wu D, Wang X. Telocytes in the urinary system. *J Transl Med* 2012;10(1):188.
64. Qi G, Lin M, Xu M, Manole CG, Wang X, Zhu T. Telocytes in the human kidney cortex. *J Cell Mol Med* 2012;16(2):3116–22.
65. Suciuc L, Popescu LM, Gherghiceanu M, Regalia T, Nicolescu MI, Hinescu ME, et al. Telocytes in human term placenta: morphology and phenotype. *Cells Tissues Organs* 2007;192(5):325–39.
66. Cretoiu SM, Cretoiu D, Marin A, Radu BM, Popescu LM. Telocytes: ultrastructural, immunohistochemical and electrophysiological characteristics in human myometrium. *Reproduction (Cambridge, England)* 2013;145(4):357–70.
67. Li H, Zhang H, Yang L, Lu S, Ge J. Telocytes in mice bone marrow: electron microscope evidence. *J Cell Mol Med* 2014;18(6):975–8.
68. Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. *Transmission electron microscope (TEM) identification. J Cell Mol Med* 2005;9(4):893–910.
69. Petre N, Rusu MC, Pop F, Jianu AM. Telocytes of the mammary gland stroma. *Folia Morphologica* 2016;75(2):224–31.
70. Chang Y, Li C, Gan L, Li H, Guo Z. Telocytes in the Spleen. *PLoS One* 2015;10(9):e0138851.
71. Rusu MC, Mirancea N, Mănoiu VS, Valcu M, Nicolescu MI, Păduraru D. Skin telocytes. *Ann Anatomy-Anatomischer Anzeiger* 2012;194(4):359–67.
72. Shafik A, El-Sibai O, Shafik I, Shafik AA. Immunohistochemical identification of the pacemaker cajal cells in the normal human vagina. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272(1):13–6.