



Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Kök Hücrelerin Rolü

The Role of Stem Cells in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Ceyda Erel Kırışoğlu Demir

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Erişkin kök hücreleri pek çok dokuda özellikle kemik iliğinde bulunan andiferansiye hücrelerdir. Bu hücreler oksidatif stres ve enflamasyon artışı durumlarında dolaşıma katılarak doku, organ ve vasküler hasarı onarır. Sistemik enflamasyonla seyreden ve ciddi kardiyovasküler sonuçları olan obstrüktif uyku apne sendromunda kök hücreleri rolü araştırılmıştır. (JTSM 2015;2:25-8)

Anahtar Kelimeler: Kök hücre, obstrüktif uyku apne sendromu

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Summary

Adult stem cells are undifferentiated cells that are present particularly in the bone marrow. Several stimuli, such as inflammation and oxidative stress can mobilize these cells from the bone marrow into the circulating blood and stem cells repair tissue, organ and vascular injuries. Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic inflammatory disease with severe cardiovascular consequences. The role of stem cells in obstructive sleep apnea is studied in this review. (JTSM 2015;2:25-8)

Key Words: Stem cell, obstructive sleep apnea syndrome

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Erişkin kök hücreleri pek çok dokuda özellikle kemik iliğinde bulunan andiferansiye hücrelerdir. 1963 yılında Toronto'da radyasyon hasarı üzerine yapılan bir çalışma sırasında keşfedilmiştir. Donörden alınan kemik iliği hücrelerinin fareye infüze edilmesi ile birlikte doku rejenerasyonun gözlenmesi tıpta yeni bir çığır açmıştır (1-3).

Kök hücreler farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip hücrelerdir. Kök hücreleri:

- Uzun süre bölünebilmeli ve kendini yenileyebilmelidir.
- Farklılaşmamış olmalıdır.
- Özelleşmiş hücrelere dönüşebilmelidir. Erişkin kök hücrelerin farklı dokulara ait hücrelere dönüşebilme kapasitelerine "kök hücre plastisitesi" denir.
- Hasarlanmış dokuyu tamir edebilme yeteneklerine sahip hücrelerdir.

Kök hücreleri başka tür hücrelere farklılaşma kapasitelerine göre 3 alt grupta incelenir:

- a) Sınırsız sayıda farklılaşma yeteneği olanlar (Totipotent).
- b) Sınırlı sayıda farklılaşabilen, bununla birlikte organizmada birçok dokunun oluşması veya onarımı yeteneğine sahip hücreler (Pluripotent).
- c) Tek bir yönde farklılaşabilen hücreler (Unipotent) (1,2).

Pluripotent kök hücreleri tamir etme ve özelleşmiş dokulara dönüşebilme yetenekleri nedeniyle tip 1 diabetes mellitusta adacık hücre rejenerasyonunda, yanık tedavisinde, retinal görme kaybında, spinal yaralanmalarda, miyokardiyal enfarktüsve Parkinson hastalığında pek çok hayvan modelinde etkin bulunmuştur (4-13).

Enflamasyon veya oksidatif stres gibi çeşitli uyarılar sonucu kök hücreleri dolaşıma geçerek hasarlanan organa veya bölgeye gider ve doku tamiri ve rejenerasyonda görev alır. Erişkin kök hücreleri hasarlanan dokuyu onaracak uygun hücrelere diferansiye olma özelliğindedir. Bu hücreler enflamasyon ve oksidatif stres karşısında immünomodülatör rol oynarlar. Daha önce yapılan çalışmalarda kemik iliği kökenli kök hücrelerinin periferik dolaşıma katılarak enflamasyonu baskıladığı ve doku hasarını onardığı pek çok hastalıkta gösterilmiştir. Bu noktadan hareketle daha önce kardiyovasküler hastalıklarda etkinliği gösterilen mezenkimal kök hücrelerinin obstrüktif uyku apne tedavisinde ve özellikle kardiyovasküler morbidite üzerinde önemli rol oynayacağı inancı doğmuştur (14-16).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tekrarlayan havayolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalık olup erişkinlerin %4-5'ini, çocukların ise %2-3'ünü etkiler (17-20). Tekrarlayan havayolu obstrüksiyonu arteriyel oksijen desatürasyonuna, artmış solunum çabası ve uyku fragmentasyonuna neden olur. Gündüz aşırı

uykululuk hali, iş ve trafik kazalarına neden olurken enflamasyon, oksidatif stres ve endotelial bozulma, uzun dönemde ciddi nörokognitif bozulma, hipertansiyon, kalp yetmezliği, tip 2 diabetes mellitus, kardiyak aritmiler, ani ölüm, serebrovasküler hastalık ve koroner arter hastalıklarına neden olur. OUAS'da proenflamatuvar ve protrombotik faktörlerin salınımında artış, yetersiz vazodilatasyon, çeşitli enflamatuvar sitokinlerin salınımı endotel hasarı, vasküler bozulma ve erken aterogenez ile sonuçlanır (21-30).

Ciddi sonuçları olmasına rağmen cerrahi, pozitif hava yolu basıncı veya ilaç tedavileri ile istenilen etkin tedavi oranlarına ulaşamamış olması araştırmacıları yeni tedavi arayışlarına itmiştir. OUAS'da sistemik enflamasyon göstergelerinden C reaktif protein (CRP), leptin, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 6, reaktif oksijen radikalleri, adezyon molekülleri artmıştır. Proenflamatuvar sitokin olan TNF somnojenik özellik taşımakta olup OUAS'daki aşırı uyku halinde rolü olduğu düşünülmüştür. TNF antagonistlerinin uykululuk halini düzeltebileceği noktasından hareketle Vgontzas ve ark. OUAS'ı olan 8 hastaya Etanercept başlamışlar, çoklu uyku latans testinde objektif uykululuk halinin ortalama 3 dakika arttığını ve apne hipopne indeksinde (AHI) ise saatte 8 azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ancak hem tedavi maliyetinin yüksek olması hem de hayatı tehdit eden enfeksiyonlar gibi ciddi yan etkileri nedeniyle pratikte kullanılmamaktadır (31,32). Yeni etkin tedavi arayışları devam etmekte olup kök hücre tedavisi son yıllarda pek çok hastalık için yüz güldürücü sonular verirken OUAS'da rolü henüz bilinmemektedir.

Kemik iliği kökenli kök hücreleri, mezenkimal kök hücreleri, endothelial progenitor hücreler ve çok küçük embriyonik benzeri kök hücreler (Very small embryonic-like stem cell, VSELs) olarak gruplandırılabilir. Bu hücrelerin enflamasyon yanıtı ve hücre hasarını onarmaları iskemi ve reperfüzyonla seyreden hastalıkların tedavisinde önem kazanmaktadır. Gerek hayvan modellerinde gerekse OUAS hastalarında yapılan kısıtlı çalışmalarda kök hücrelerinin enflamasyonu baskılayıcı rol oynadığı gösterilmiştir (1,2,14,33-36).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Endotelial Progenitor Hücreler

Endotelial Progenitor Hücreler (EPH) hasarlı damarın revaskülarizasyonunda, endotel hasarının onarımında ve iskemik dokunun reperfüzyonunda görev alan kemik iliği kökenli kök hücreleridir. Kemik iliği dışında sistemik dolaşımda ve kordon kanında da bulunur. EPH fonksiyonunun azalması veya sayısının düşmesi artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur. Bu hücreler periferik kanda CD34/KDR çift pozitifliği ile belirlenir. Dolaşımda bulunan EPH'ler hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, sigara tüketimi, yaş, cinsiyet veya fiziksel inaktivite gibi pek çok faktörden etkilenir (14,35).

Sitokin salınımı, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve oksidatif stres EPH'lerin kemik iliğinden periferik dolaşıma geçmesine neden olur. Kronik enflamasyon ve oksidatif stresin EPH disfonksiyonuna neden olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. İskemik inme, akut miyokardiyal enfarkt gibi perfüzyonun bozulduğu durumlarda bu hücreler tedavide başarılı sonuçlar vermiştir (14,34). OUAS'da tekrarlayan hipoksi

ve uyku fragmentasyonu sistemik enflamasyon, sempatik aktivasyon ve oksidatif stresi tetikler. Bu faktörlere verilen EPH yanıtının hayvan ve kısıtlı insan çalışmaları değerlendirildiğinde sonuçların henüz netlik kazanmadığı görülmektedir.

Murri ve ark.'nın çalışmasında OUAS'lı 16 hastanın dolaşımdaki EPH'leri AHI ve oksidatif stres ile negatif korelasyon gösterirken bir aylık Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) tedavisi sonrasında EPH hücrelerinin sayısı artmıştır (37). Yine Jelic ve ark.'nın 2008 ve 2009 yıllarında yaptıkları çalışmalarda uyku apneli hastalarda kontrol grubunun 1/3'ü ve 1/4'ü oranında dolaşan EPH olduğu, apoptoz göstergesi olarak da endotelial mikropartiküllerin arttığı gösterilmiştir. Her iki çalışmada da bir aylık CPAP tedavisi sonunda EPH'lerin artarak kontrol grubunu yakaladığı gösterilmiştir. Ancak CPAP tedavisini reddedenler veya günde 4 saatten az kullarlarda EPH düzeylerinde değişiklik olmamıştır. OUAS bağımsız olarak endotel tamir kapasitesini azaltırken endotelial apoptozu arttırır. Bu da hızlandırılmış aterogenez ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur (38,39). Öte yandan Simpson ve ark. ise 12 haftalık CPAP ve shamCPAP tedavilerini karşılaştırdıklarında EPH ve endotel fonksiyonları arasında fark saptamamışlardır (40). Stiefel ve ark. ise OUAS'lı hastalarda dolaşımda olan endotelial mikropartiküllerin, endotelial hücreleri ve VEGF düzeyinin artarken EPH'lerin azaldığını göstermişlerdir (41). Obstrüktif uyku apneli hastalarda uyku sırasında CD34 seviyesinin kontrole göre arttığı ve 6 ay CPAP kullanımı sırasında azalma eğilimi gösterdiği saptanmıştır (42).

Çocuklarda yapılan çalışmada ise 20 OUAS'lı, 20 kontrol grubundan oluşan çalışmada da hasta grubunda EPH'leri sayısının ve endotelial fonksiyonların azaldığı gösterilmiştir (36).

Lui ve ark.'nın 72 OUAS hastasında yaptıkları çalışmada ise noktural hipokseminin CD34+ hücrelerini arttırarak vasküler tamir mekanizmalarını uyardığı ancak glikasyon son ürünlerinin artmasının erken EPH'lerini (CD133+) ve endotel tamir kapasitesini zaman içinde baskılayarak vasküler patogenezde rol oynadığı sonucuna varılmıştır (43).

Berger ve ark. ise hafif-orta ağırlıkta uykuda solunum bozukluğu eşlik eden akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda EPH'lerin mobilizasyon, proliferasyon ve anjiogenik kapasitelerinin arttığı, monositlerde VEGF ekspresyonunun ve anjiogenik T hücre sayısının sadece akut miyokard enfarktüsü geçiren ancak uykuda solunum bozukluğu eşlik etmeyen hastalara göre artmış olduğu gösterilmiştir. Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda OUAS prevalansı %60 olarak hesaplanmaktadır. Ancak sıklıkla bu hasta grubunda uyku bozuklukları atlanmaktadır. Bu çalışmada aralıklı hipoksinin EPH'lerin proliferatif ve anjiogenik özelliklerini arttırdığını, akut vasküler hasara karşı endotelial savunma mekanizması olarak rol aldığını düşündürmektedir (16,34).

OUAS'da ise hem erişkin hem de çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalarda obez, metabolik veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalar dışlanmış ancak dolaşımdaki EPH'lerin arttığı, azaldığı veya değişmediği gibi farklı sonuçlar alınmıştır. Çalışmalara alınan hasta sayılarının kısıtlı olması, EPH'lerinin tanınmasında farklı belirteçlerin kullanılması (CD34+VEGFR2+,CD34+133+,CD34+CD133+VEGFR2+) da değerlendirmeyi daha güçleştirmektedir. Ancak çalışmaların

önemli çoğunluğu OUAS'da EPH disfonksiyonu geliştiğini ve EPH sayılarının azaldığını göstermektedir (14,30,34-39,41,43,44). Kemik iliği ve deri hastalıklarında klinik olarak çok başarılı sonuçlar alınmasına rağmen bu hücrelerin tümör geliştirme potansiyeli de göz önünde bulundurulmalıdır. Hayvan deneylerinde teratom geliştirme potansiyeli izlenmiş olup bir çocuk hastaya intratekal olarak fötal kök hücre verildikten sonra donör orijinli multipl santral sinir sistemi tümörü gelişimi 2009 yılında nöral kök hücre tedavisinde ilk komplikasyon olarak geçmiştir. Verilen kök hücre veya progenitör hücrenin gliom oluşumunda rol oynadığı düşünölmüştür. Uygulama öncesi hücre költürü ile genetik özelliklerin çalışılması bu nedenle uygun olacaktır (45,46).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Mezenkimal Kök Hücreleri

Mezenkimal Kök Hücreleri (MKH) pek çok dokuda bulunan stromal kök hücre topluluğudur. Osteosit, adiposit gibi çok çeşitli hücreler differansiye olabileceği gibi immün sistem hücreleri, yara iyileşmesi, yaşlanmayı geciktirme gibi pek çok fonksiyonda rol oynar. MKH'leri hasar gören dokulara giderler. Immüsupresif etkileri de bulunmaktadır. Kronik hipoksi MKH'lerin kemik iliğinden dolaşıma geçmesini tetiklediği bunun için pek çok sitokin ve kemokinin aracılık yaptığı gösterilmiştir. Carreras ve ark. OUAS modelleyen hayvan deneylerinde aralıklı hipoksi sonucunda MKH'lerin üç kat artış gösterdiği saptanmıştır. Yine tekrarlayan havayolu obstrüksiyonu MKH'lerin mobilizasyonunu, endotele adhezyonunu ve endotel hasarının onarımını arttırdığı gösterilmiştir. MKH'lerin antienflamatuvar etkisi, akut miyokardiyal enfarktüs, kolit, böbrek hasarı ve romatoid artrit yanısıra, OUAS'da da gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında tekrarlayan hipoksik uyarı öncesi MKH intravenöz uygulaması erken sistemik enflamatuvar yanıtı azaltmıştır. Yine, hayvan çalışmalarında MKH'lerin transplantasyonunun OUAS'da atriyal fibrozis gelişimi önler (14,33,47-50).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Çok Küçük Embriyonik Benzeri Kök Hücreler

VSELs kemik iliği ve kord kanında bulunan pluripotent kök hücreleridir. Crohn hastalığı, inme, akut miyokardiyal enfarktüs gibi patolojik durumlarda kemik iliğinden dolaşıma geçer. Miyokard enfarktüsünü modelleyen hayvan deneylerinde bu hücrelerin transplantasyonu ile sol ventrikül fonksiyonları ve miyosit hipertrofinde düzelme izlenmiştir. Bu hücreler kardiyomiyositlere ve endotelial hücrelere differansiye olarak değişik kardiyoprotektif büyüme faktörü ve sitokin salgılayarak kardiyak onarımda rol oynarlar. Bu grup hücrelerin tümör gelişimine neden olmaması nedeniyle gelecekte tedavide yer alması açasından umut vadetmektedir (51-54).

Sonuç

OUAS'da aralıklı intermitan hipoksi ve uyku fragmentasyonu oksidatif stres, sistemik enflamasyon ve sempatik aktivasyon ile erken aterogenez ve ciddi kardiyovasküler morbidite artışına neden olmaktadır. Endotelial progenitor hücrelerin

differansiyasyon (farklılaşma) ve vasküler hasarı tamir etme özelliği OUAS hastalarında umut vadetmektedir.

Kaynaklar

1. Weiss DJ. Stem cells, cell therapies, and bioengineering in lung biology and diseases. Comprehensive review of the recent literature 2010-2012. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:45-97.
2. Weiss DJ, Bertonecello I, Borok Z, Kim C, Panoskaltis-Mortari A, Reynolds S, Rojas M, Stripp B, Warburton D, Prockop DJ. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:223-72.
3. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963;197:452-4.
4. Lamba DA, Gust J, Reh TA. Transplantation of human embryonic stem cell-derived photoreceptors restores some visual function in Crx-deficient mice. *Cell Stem Cell* 2009;4:73-9.
5. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, Lee SH, Nguyen J, Sánchez-Pernaute R, Bankiewicz K, McKay R. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002;418:50-6.
6. Yang D, Zhang ZJ, Oldenburg M, Ayala M, Zhang SC. Human embryonic stem cell-derived dopaminergic neurons reverse functional deficit in parkinsonian rats. *Stem Cells* 2008;26:55-63.
7. Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, Totoiu M, Cloutier F, Sharp K, Steward O. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci* 2005;25:4694-705.
8. Laflamme MA, Chen KY, Naumova AV, Muskheli V, Fugate JA, Dupras SK, Reinecke H, Xu C, Hassanipour M, Police S, O'Sullivan C, Collins L, Chen Y, Minami E, Gill EA, Ueno S, Yuan C, Gold J, Murry CE. Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nat Biotechnol* 2007;25:1015-24.
9. Caspi O, Huber I, Kehat I, Habib M, Arbel G, Gepstein A, Yankelson L, Aronson D, Beyar R, Gepstein L. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial performance in infarcted rat hearts. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1884-93.
10. van Laake LW, Passier R, Monshouwer-Kloots J, Verkleij AJ, Lips DJ, Freund C, den Ouden K, Ward-van Oostwaard D, Korving J, Tertoolen LG, van Echteld CJ, Doevendans PA, Mummery CL. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes survive and mature in the mouse heart and transiently improve function after myocardial infarction. *Stem Cell Res* 2007;1:9-24.
11. Borowiak M, Melton DA. How to make beta cells? *Curr Opin Cell Biol* 2009;21:727-32.
12. Shim JH, Kim SE, Woo DH, Kim SK, Oh CH, McKay R, Kim JH. Directed differentiation of human embryonic stem cells towards a pancreatic cell fate. *Diabetologia* 2007;50:1228-38.
13. Jiang J, Au M, Lu K, Eshpeter A, Korbitt G, Fisk G, Majumdar AS. Generation of insulin-producing islet-like clusters from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2007;25:1940-53.
14. Almendros I, Carreras A, Montserrat JM, Gozal D, Navajas D, Farre R. Potential role of adult stem cells in obstructive sleep apnea. *Front Neurol* 2012;3:112.
15. Jeevanantham V, Butler M, Saad A, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2012;126:551-68.
16. Kheirandish-Gozal L, Farre R. The injury theory, endothelial progenitors, and sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:5-7.
17. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Izeta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.

18. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook CR, Gozal D. Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep* 2004;27:87-94.
19. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
20. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:242-52.
21. Jelic S, Le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:253-60.
22. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967-72.
23. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
24. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:1391-403.
25. Lavie L, Lavie P. Obstructive sleep apnea and hypertension: how strong is the association? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1229-30.
26. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677-85.
27. Lavie L, Polotsky V. Cardiovascular aspects in obstructive sleep apnea syndrome—molecular issues, hypoxia and cytokine profiles. *Respiration* 2009;78:361-70.
28. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011;140:534-42.
29. Butt M, Khair OA, Dwivedi G, Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011;58: 417-24.
30. Berger S, Lavie L. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and hypoxia-potential implications to obstructive sleep apnea. *Transl Res* 2011;158:1-13.
31. Ardic S. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:61-8.
32. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4409-13.
33. Carreras A, Almendros I, Farre R. Potential role of bone marrow mesenchymal stem cells in obstructive sleep apnea. *Int J Stem Cells* 2011;4:43-9.
34. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:90-8.
35. Wang Q, Wu Q, Feng J, Sun X. Obstructive sleep apnea and endothelial progenitor cells. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:1077-90.
36. Kheirandish-Gozal L, Bhattacherjee R, Kim J, Clair HB, Gozal D. Endothelial progenitor cells and vascular dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:92-7.
37. Murri M, Garcia-Delgado R, Alcazar-Ramirez J, Fernandez-Ramos A, Alcaide J, Cardona F, Tinahones FJ. Effect of CPAP on oxidative stress and circulating progenitor cell levels in sleep patients with apnea-hypopnea syndrome. *Respir Care* 2011;56:1830-6.
38. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, Le Jemtel TH. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:909-20.
39. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, Lejemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270-8.
40. Simpson PJ, Hoyos CM, Celermajer D, Liu PY, Ng MK. Effects of continuous positive airway pressure on endothelial function and circulating progenitor cells in obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Int J Cardiol* 2013; 168:2042-8.
41. Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, Vallejo-Vaz A, Moreno-Luna R, Capote F. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles. *Arch Med Res* 2013;44:409-14.
42. Chou KT, Liu CC, Hsu HS, Chang SC, Chen YM, Perng DW, Hsu YT, Lee YC, Hung SC. Nocturnal stem cell mobilization in patients with obstructive sleep apnoea: a pilot study. *Eur J Clin Invest* 2014;44:1189-96.
43. Lui MM, Tse HF, Mak JC, Lam JC, Lam DC, Tan KC, Ip MS. Altered profile of circulating endothelial progenitor cells in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013;17:937-42.
44. Martin K, Stanchina M, Kouttab N, Harrington EO, Rounds S. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;86:145-50.
45. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
46. Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW, Cohen Y, Loewenthal R, Trakhtenbrot L, Paz N, Koren-Michowitz M, Waldman D, Leider-Trejo L, Toren A, Constantini S, Rechavi G. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med* 2009;6:e1000029.
47. Carreras A, Almendros I, Acerbi I, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Obstructive apneas induce early release of mesenchymal stem cells into circulating blood. *Sleep* 2009;32:117-9.
48. Carreras A, Almendros I, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Mesenchymal stem cells reduce inflammation in a rat model of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;172:210-2.
49. Carreras A, Rojas M, Tsapikouni T, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Obstructive apneas induce early activation of mesenchymal stem cells and enhancement of endothelial wound healing. *Respir Res* 2010;11:91.
50. Ramos P, Rubies C, Torres M, Batlle M, Farre R, Brugada J, Montserrat JM, Almendros I, Mont L. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells. *Respir Res* 2014;15:54.
51. Jeevanantham V, Afzal MR, Zuba-Surma EK, Dawn B. Clinical trials of cardiac repair with adult bone marrow-derived cells. *Methods Mol Biol* 2013;1036:179-205.
52. Zuba-Surma EK, Kucia M, Dawn B, Guo Y, Ratajczak MZ, Bolli R. Bone marrow-derived pluripotent very small embryonic-like stem cells (VSELs) are mobilized after acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:865-73.
53. Dawn B, Tiwari S, Kucia MJ, Zuba-Surma EK, Guo Y, Sanganalmath SK, Abdel-Latif A, Hunt G, Vincent RJ, Taher H, Reed NJ, Ratajczak MZ, Bolli R. Transplantation of bone marrow-derived very small embryonic-like stem cells attenuates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Stem Cells* 2008;26:1646-55.
54. Zuba-Surma EK, Wojakowski W, Ratajczak MZ, Dawn B. Very small embryonic-like stem cells: biology and therapeutic potential for heart repair. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:1821-34.