

Mesenchymální kmenové buňky a jejich regenerační a imunomodulační potenciál

Abstrakt

Mesenchymální kmenové buňky (MSCs) dokáží mnoha způsoby podpořit regeneraci tkání, což je, spolu s jejich imunomodulačním potenciálem, dělá slibným buněčným typem pro léčbu širokého spektra onemocnění. Probíhající výzkum prokázal, že aplikace MSCs do organismu je bezpečná, ale popisovaný efekt na pacienty není příliš přesvědčivý.

V této práci jsme se soustředili na objasnění role MSCs v regeneraci životně důležitých orgánů, srdce a jater, jejichž rozsáhlé poškození je život ohrožující pro pacienty a jakékoli zlepšení současných terapeutických možností by mohlo zachránit mnoho životů. Podobná situace je u pacientů s nemocí typu reakce štěpu proti hostiteli (GVHD), kde by se mohly prospěšně uplatnit imunomodulační vlastnosti MSCs.

Role MSCs v regeneraci srdce byla zkoumána v *in vitro* experimentech. Primární kardiomyocyty (CMCs) izolované z dospělého prasete byly ko-kultivovány s prasečími MSCs a po 3 dny, byly sledovány a měřeny jejich morfologické a funkční vlastnosti (kontrakce, vápníkové proudy, respirace). MSCs prokázaly podpůrný efekt na přežívání CMCs, což bylo obzvláště významné ve 3. dni experimentu, kdy se v ko-kultuře vyskytovalo významně více živých CMCs se zachovanými morfologickými i funkčními vlastnostmi.

Vliv MSCs na regeneraci jater byl sledován na prasečím modelu chronické jaterní nemoci. Po resekci jaterního laloku byly MSCs (1×10^6 bb /kg) aplikovány do portální žíly prasete. Ve vybraných časových intervalech pak byla prováděna kvantifikace hladiny cytokinů a růstových faktorů v periferní krvi zvířat. S využitím kvantitativní histologie pak byla provedena morfometrická analýza regenerované jaterní tkáně. Z výsledků vyplývá, že aplikace MSCs nemá významný efekt na sledované parametry, snad s výjimkou pozorovaného nevýznamného zvýšení podílu pojivové tkáně v jaterním parenchymu.

Imunomodulační efekt MSCs na GVHD byl nejdříve zkoumán *in vitro*, kde ve smíšené lymfocytární kultuře po přidání MSCs, ukázal test metabolické aktivity, že MSCs potlačují aktivitu lymfocytů. Dále byly MSCs v jedné dávce aplikovány pacientům s těžkou GVHD. V následujících třech měsících byly měřeny hladiny regulačních T-lymfocytů a pomocných T-lymfocytů pro průkaz imunomodulačního efektu MSCs. Statistické vyhodnocení získaných dat neprokázalo významný rozdíl, ale klinický stav pacientů se výrazně zlepšil.

Naše práce ukázala, že MSCs mají podpůrný a imunomodulační efekt na buňky v *in vitro* kultuře, kde je snadné zajistit ideální experimentální podmínky. Po aplikaci MSCs do živého organismu ovlivňuje výsledný efekt mnoho proměnných, proto jsou často výsledky sice slibné, ale nepřesvědčivé. Je nutno provést další experimenty na velkých skupinách účastníků, než bude možné přenést aplikaci MSCs z laboratoří do běžné klinické praxe.