

Abstrakt

Díky svému imunomodulačnímu a regenerativnímu potenciálu představují mezenchymální kmenové buňky (MSCs, mesenchymal stem cells) slibný terapeutický prostředek pro buněčnou terapii, transplantace orgánů a tkáňové inženýrství. V posledních letech bylo testováno mnoho metod pro zlepšení klinické použitelnosti MSCs, ale přesný mechanismus pozorovaných efektů ještě nebyl popsán.

V předkládané práci jsme se zaměřili na studium několika faktorů, které mohou terapeutickou úspěšnost MSCs významně ovlivnit. Nejprve jsme na myším modelu transplantace alogenní kůže analyzovali terapeutický efekt MSCs aplikovaných lokálně na nanovlákněných nosičích s inkorporovaným cyklosporinem A (CsA). Naše výsledky ukázaly, že aplikace MSCs a CsA směřuje M1/M2 polarizaci makrofágů směrem k regulačnímu fenotypu. Tato změna fenotypu je doprovázena sníženou produkcí oxidu dusnatého (NO) a interferonu γ (IFN- γ) a zvýšenou produkcí IL-10 a může vést k potlačení lokální zánětlivé reakce.

Dalším cílem předkládané studie bylo analyzovat efekt podání MSCs v kombinaci s imunosupresivními látkami s různým mechanismem účinku na rovnováhu mezi jednotlivými populacemi T lymfocytů. Ukázali jsme, že MSCs snižují nežádoucí účinky imunosupresivních látek a v kombinaci s těmito léky modulují aktivaci a apoptózu buněk. Tento kombinovaný přístup ovlivňuje imunitní rovnováhu potlačením pomocných (Th, T helper) Th1, Th2, Th17 a cytotoxických T lymfocytů a zároveň podporuje protizánětlivou imunitní odpověď spojenou s regulačními T lymfocyty.

Ukázali jsme také, že systémově podané MSCs specificky migrují do oka poraněného hydroxidem a zmírňují časné zánětlivé prostředí. Ze všech testovaných typů MSCs (neovlivněné MSCs, MSCs ovlivněné IFN- γ , faktorem nekrotizujícím nádory- α nebo IL-1) představují MSCs preinkubované s IFN- γ nejúčinnější přístup pro potlačení akutní fáze zánětu, snížení infiltrace myeloidními i lymfoidními buňkami a snížení lokální produkce IL-1 α , IL-6 a NO.