Nr rejestracyjny: 2016/23/N/NZ6/00565; Kierownik projektu: mgr Barbara Anna Świerczek

Mezenchymalne komórki macierzyste jako potencjalny czynnik immunosupresyjny w terapii komórkowej mięśni szkieletowych - badania na mysim modelu

Mięśnie szkieletowe to tkanka, która jest zdolna do regeneracji nawet w przypadku rozległych uszkodzeń. Za regenerację mięśni szkieletowych odpowiedzialne są komórki satelitowe. W nieuszkodzonym mięśniu komórki te pozostają w stanie „uśpienia". Uszkodzenie mięśnia prowadzi do aktywacji tych komórek, które zaczynają się dzielić i różnicują w mioblasty mięśni szkieletowych, zdolne do odtworzenia włókien. W regenerującym mięśniu szkieletowym odtwarzana jest także populacja komórek satelitowych. Niestety, na skutek rozwoju niektórych chorób, takich jak dystrofia mięśniowa Duchenne'a, zdolność mięśnia do regeneracji obniża się. Ze względu na nieprawidłowości w strukturze dystroficznych mięśni ulegają one ciągłym uszkodzeniom. Prowadzi to do ciągłej aktywacji komórek satelitowych, które nie są w stanie "nadążyć" z naprawą mięśni i ulegają stopniowemu wyczerpaniu. W efekcie, po pewnym czasie, tkanka mięśniowa zanika i jest zastępowana tkanką łączną. Dotychczas nie opracowano skutecznej terapii dystrofii, jak również innych chorób mięśni, jak na przykład rdzeniowy zanik mięśni, a obecnie stosowane leczenie polega na łagodzeniu objawów tych schorzeń. Jedną z proponowanych terapii dysfunkcjonalnych mięśni szkieletowych jest transplantacja komórek satelitowych. Z wielu względów taki zabieg jest jednak nieefektywny. Po pierwsze, sposób uzyskiwania komórek satelitowych wymaga pobrania dużej ilości tkanki mięśniowej od potencjalnego biorcy. Po drugie, nie opracowano jeszcze skutecznej metody namnażania komórek satelitowych w warunkach laboratoryjnych, co pozwoliłoby uzyskać wystarczającą ich liczbę do przeszczepu. W przypadku przeszczepu od dawcy istnieje również zagrożenie odrzucenia przeszczepionych komórek. Alternatywnym źródłem komórek satelitowych mogą być komórki pluripotencjalne, takie jak zarodkowe komórki macierzyste. Są one zdolne do różnicowania we wszystkie rodzaje komórek budujące dorosły organizm, w tym również mioblasty mięśni szkieletowych i komórki satelitowe i, co istotne, można namnażać je w laboratorium. Przez wiele lat nie udawało się jednak opracować protokołu wydajnego różnicowania tych komórek w komórki mięśni szkieletowych. Dopiero w roku 2015 opracowano metodę, która zapewnia uzyskanie wystarczającej liczby mioblastów i komórek satelitowych z pluripotencjalnych komórek macierzystych. Zdolność tych komórek do uczestniczenia w regeneracji mięśnia wykazano przeszczepiając je do uszkodzonych mięśni myszy. Badania te przeprowadzono jednak z wykorzystaniem zwierząt, których układ odpornościowy był niefunkcjonalny, a zatem model ten nie odzwierciedlał w pełni wyzwań stojących na drodze do klinicznego zastosowania komórek macierzystych. Wiadomo bowiem, że komórki uzyskane z pluripotencjalnych komórek macierzystych są rozpoznawane jako „obce" przez organizm biorcy i usuwane przez jego układ odpornościowy. Stosowanie immunoterapii może chronić przeszczepy przed usunięciem przez organizm biorcy, ale może też prowadzić do efektów ubocznych. Niektóre leki immunosupresyjne (jak na przykład tacrolimus) mogą prowadzić do zaburzeń w regeneracji włókien mięśniowych. Z tego powodu poszukuje się metod, które pozwalałaby hamować odpowiedź układu immunologicznego biorcy, nie wpływając jednocześnie niekorzystnie na regenerację mięśni szkieletowych. Proponowany przeze mnie projekt ma na celu stwierdzenie, czy taką metodą jest przeszczepienie mezenchymalnych komórek macierzystych (MSCs, ang. Mesenchymal Stem Cells). MSCs mają właściwości immunomodulacyjne i mogłyby być wykorzystane jako leki immunosupresyjne w terapii uszkodzonych mięśni szkieletowych. Komórki te mogą oddziaływać z komórkami układu odpornościowego i hamować ich działanie. Ze względu na te właściwości MSCs są wykorzystywane w terapiach chorób związanych z utrzymującym się stanem zapalnym, takich jak na przykład reumatyzm. Wyniki badań wskazują, że przeszczepienie MSCs może hamować odrzucanie przeszczepów skóry i łagodzić przebieg choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, która czasem rozwija się po transplantacjach szpiku kostnego. Możliwe jest więc, że MSCs mogłyby zastąpić tradycyjną immunosupresję także w przypadku transplantacji komórek satelitowych do mięśni szkieletowych. Realizując swój projekt mam szansę ustalić, czy MSCs lub wydzielane przez nie czynniki mogą uchronić komórki satelitowe uzyskane z komórek pluripotencjalnych przed odrzuceniem przez organizm biorcy po przeszczepie. Proponowany projekt pozwoli na stwierdzenie, czy MSCs (lub wydzielane przez nie substancje) przeszczepiane razem z komórkami satelitowymi mogą być stosowane jako immunosupresja podczas terapii komórkowych uszkodzonych mięśni szkieletowych. Odpowiedź na zadane w projekcie pytania może przyczynić się do dalszego rozwoju medycyny regeneracyjnej.