

Celem projektu jest zbadanie wpływu komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej (ADSC) na proces zapalny w przebiegu martwiczego zapalenia jelit (NEC).

Martwicze zapalenie jelit (NEC) jest chorobą zapalną jelit prowadzącą do martwicy ściany jelita oraz uogólnionego procesu zapalnego. Częstość występowania NEC u noworodków sięga 20%, zwłaszcza u wcześniaków. Leczenie opiera się na antybiotykoterapii i żywieniu pozajelitowym. Wraz z rozwojem zmian zapalnych jelit konieczne jest leczenie operacyjne. Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Uwzględnia się wpływ różnych czynników prozapalnych i infekcyjnych.

Istnieją trzy prawdopodobne mechanizmy działania komórek macierzystych, z których najsilniej przebadany jest efekt parakryny – produkowanie mediatorów przeciwzapalnych. Pozostałe dwa mechanizmy to zasiedlanie tkanek gospodarza i fuzja z komórkami tkanek gospodarza oraz przekazanie informacji genetycznej. Ma to prowadzić do uszczelnienia bariery jelitowej, ograniczać stan zapalny i stymulować regenerację.

Zasób badań dotyczących roli komórek macierzystych w patogenezie martwiczego zapalenia jelit jest ograniczony. Do tej pory badano głównie komórki macierzyste ze szpiku kostnego (BMDSC) oraz komórki macierzyste z płynu owodniowego (AFDSC). Oba wymienione typy komórek istotnie przyczyniały się do ograniczenia wystąpienia choroby i ograniczenia jej natężenia w kontekście badań eksperymentalnych. Komórki macierzyste z tkanki tłuszczowej wykazują podobną zdolność różnicowania i charakterystykę co komórki macierzyste ze szpiku kostnego.

Jako hipotezę w naszym badaniu przyjęliśmy, że dootrzewnowe podanie ADSC przed wywołaniem NEC będzie skutkowało ograniczeniem wystąpienia zmian martwiczych i ich zaawansowania poprzez ograniczenie procesu zapalnego i stymulowanie regeneracji. Na poziomie komórkowym powinno się to objawiać obniżeniem poziomów cytokin prozapalnych takich jak IL-1,6 i TNFalfa a także zwiększeniem stężenia białka Ki67 będącego markerem aktywnego namnażania komórek oraz Wnt/betaKateniny będącej markerem regeneracji. Co więcej założyliśmy również, że komórki macierzyste podane już w czasie trwania choroby również przyczynią się do ograniczenia zmian.

Badania wstępne posłużyły nam do stworzenia modelu martwiczego zapalenia jelit, który miał w założeniu jak najwierniej naśladować warunki oddziały intensywnej terapii. Udało się to poprzez wystawienie osesków szczurzych tuż po urodzeniu na działanie niskiej temperatury, niedotlenienia oraz poprzez karmienie tylko i wyłącznie mieszanką sztuczną.

100 osesków zostanie podzielonych na grupy, w których będą badane wymienione wyżej możliwe mechanizmy działania komórek macierzystych, takie jak zasiedlanie tkanek, nasilenie potencjału do odnowy a także zbadany zostanie poziom prozapalnych cytokin. U części zwierząt komórki macierzyste z tkanki tłuszczowej zostaną podane na początku trwania eksperymentu jeszcze przed wywołaniem choroby, u pozostałych po ponad dobie trwania eksperymentu. Po 72 godzinach protokół dobiega końca a jelita zwierząt są przekazane do oceny.

Demonstrując wpływ komórek ADSC na morfologię jelita dotkniętego NEC oraz na profil zapalny i zdolności do proliferacji i regeneracji potwierdzimy możliwe mechanizmy działania komórek macierzystych również dla komórek z tkanki tłuszczowej. W przyszłości kaskada zapalenia i ścieżki regeneracji i proliferacji będą prawdopodobnie celem dla leczenia celowanego w martwiczym zapaleniu jelit.