

Przewlekłe stany zapalne skóry występujące w atopowym zapaleniu skóry, łuszczycy, łysieniu plackowatym, a zwłaszcza w ranie cukrzycowej stanowią znaczący problem zdrowia publicznego, a ich częstość występowania nieustająco wzrasta ze względu na szybką industrializację społeczeństwa. Pomimo ogromnej liczby zachorowań oraz bardzo uciążliwego przebiegu choroby, jak dotąd nie opracowano skutecznego leku. Jedną z najbardziej obiecujących nowatorskich terapii stosowanych w eksperymentalnym leczeniu zapalnych chorób skóry wykorzystuje mezenchymalne komórki macierzyste (z ang. Mesenchymal Stem Cells, MSC), bądź substancje, które są przez te komórki produkowane. Ze względu na regeneracyjne i immunomodulacyjne właściwości komórek MSC w ciągu ostatniej dekady przeprowadzono liczne badania, w tym badania kliniczne z wykorzystaniem komórek MSC w leczeniu chorób zapalnych skóry. Jednak uzyskane wyniki nie są do końca zadowalające, a terapia z użyciem komórek MSC nadal nie jest standardowo stosowana w klinice. Taka terapia niesie ze sobą wiele ograniczeń, takich jak niski odsetek żywotności przeszczepianych komórek, znaczące różnice w potencjale wydzielniczym komórek MSC w zależności od źródła ich pozyskiwania oraz indywidualnych cech dawcy. Nie ma też jasno określonych wytycznych dotyczących metod izolacji komórek, charakterystyki fenotypowej, ekspansji pozaustrojowej, jak i metod podawania ich pacjentom.

Aby ominąć wspomniane trudności związane z bezpośrednim użyciem komórek MSC, proponujemy zastosowanie czynników aktywnych produkowanych przez linię ludzkich komórek MSC (HATMSC), którą wyprowadziliśmy ostatnio w naszym laboratorium. W przeciwieństwie do komórek pierwotnych (pobranych bezpośrednio od dawcy), zastosowanie już ustalonej linii komórkowej pozwoli na nieinwazyjne (bez konieczności pobierania komórek od pacjenta) wyprodukowanie unikalnej mieszaniny substancji bioaktywnych o znanym i ustalonym składzie.

W przeprowadzonych przez nas badaniach udowodniliśmy, że przygotowana linia komórkowa jest zdolna do wydzielania szeregu substancji o właściwościach pro-angiogennych, które promują namnażanie się komórek skóry w modelu przewlekłej rany w warunkach *in vitro*. Wyprowadzona przez nas linia komórkowa HATMSC posiada niewątpliwie potencjał do zastosowania w klinice, szczególnie w dziedzinie leczenia przewlekłych ran i innych chorób zapalnych skóry, zwłaszcza w przypadkach, gdzie nie ma jeszcze skutecznych standardowych protokołów leczenia. Zanim jednak sekretom pozyskany z tych komórek zostanie zastosowany do badań klinicznych, należy przeprowadzić rzetelne badania podstawowe na poziomie komórkowym. Ponieważ skuteczna terapia przewlekłych chorób skóry wymaga kompleksowego leczenia, w ramach tego projektu zamierzamy określać właściwości terapeutyczne sekretom komórek HATMSC, koncentrując się na badaniu ich zdolności immunomodulacyjnej, regeneracyjnej i przeciwbakteryjnej. Aby zrealizować założone cele, zaplanowaliśmy serię eksperymentów w warunkach *in vitro* i *in vivo*. W szczególności podejmowane będą próby stymulacji komórek HATMSC za pomocą Interferonu gamma (INF γ) oraz Interleukiny -1 beta (IL-1 β) w celu takiego zmodyfikowania ich profilu wydzielniczego, aby wzmocnić działanie przeciwzapalne. Aktywność immunomodulacyjna badanego sekretom zostanie przetestowana na komórkach układu odpornościowego, takich jak makrofagi i limfocyty NK. Aktywność regeneracyjna zostanie natomiast zbadana w warunkach *in vitro* przy użyciu złożonego modelu skóry 3D, którego zastosowanie pozwoli na ograniczenie liczby zwierząt użytych w badaniach *in vivo*. Aby przeciwdziałać infekcjom, które często towarzyszą chorobom skóry, właściwości przeciwbakteryjne otrzymanego sekretom zostaną również zbadane przy użyciu różnych szczepów bakteryjnych, między innymi *Staphylococcus aureus*, który najczęściej zasiedla rany przewlekłe. Dopiero po potwierdzeniu aktywności sekretom komórek HATMSC w licznych testach *in vitro*, jego właściwości biologiczne będą badane w testach *in vivo* na modelu króliczym z użyciem opatrunków hydrożelowych.

Spodziewamy się, że w ramach tego projektu zoptymalizujemy warunki prowadzenia hodowli komórek HATMSC w celu zwiększenia produkcji czynników immunomodulujących, regeneracyjnych oraz przeciwbakteryjnych. Pozwoli to poszerzyć obecną wiedzę na temat czynników produkowanych przez komórki MSC jako potencjalnych terapeutyków stosowanych w leczeniu przewlekłych chorób skóry, a w przyszłości zapewni skuteczniejsze i szeroko dostępne, a jednocześnie tańsze leczenie pacjentów z raną cukrzycową, atopowym zapaleniem skóry, łuszczycą czy łysieniem plackowatym.