

A pulmonális őssejtek szerepe a tüdő integritásának megtartásában

Dr. Nagy Béla

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet

A mesenchymális őssejtek multipotens, nem vérképző, a szöveti helyreállításra elkötelezett sejtek, amelyek számos citokin, kemokin és növekedési faktor termelésével felszaporodnak, és a kötőszövet különféle sejtjeivé, szöveteivé differenciálódnak. A folyamat eredményeképpen alakul ki pl. a csont-, a porc-, az ín-, az izom- és a zsírszövet, valamint a csontvelő kötőszöveti struktúrája¹. Őssejteket legelőször csontvelőből nyertek, majd köldökzsinórból, zsír- és csontszövetből, ízületi folyadékból és embrionális tüdőből is sikeresen szeparálták őket. Ezért hamar szükségessé vált a különböző eredetű sejtek alapvető sajátosságainak meghatározása, amit egy nemzetközi bizottság 2006-ban definiált². Ezek a következők:

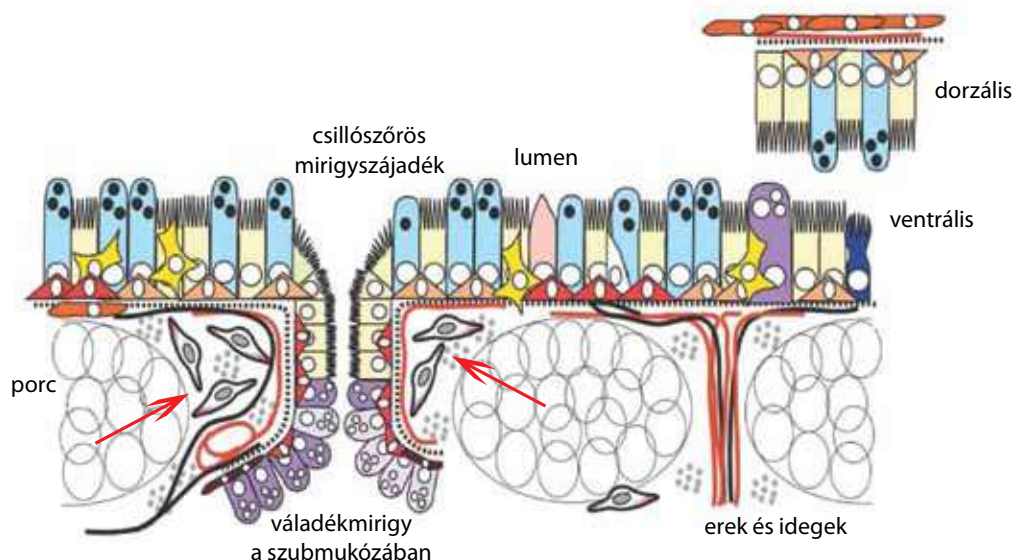
- kitapadás műanyag felszínre tápfolyadékban 37 °C-on,
- specifikus felszíni antigén expresszió, a CD73, CD90, CD105 feltétlen jelenléte,
- a multipotens differenciálódási képesség.

A csontvelőben a mesenchymális őssejteken kívül vérképző, CD34 pozitív őssejtek is jelen vannak, az előbbieken azonban CD34 markerrel nem rendelkeznek, ami biztosítja az elkülönítés lehetőségét. A differenciálódási folyamatban a fent említett faktorokon kívül a környezeti tényezők is fontos szerepet játszanak, pl. a magas vas szint a ferritin indukcióján keresztül gátolja a csontsejtek képződését az elkötelezett sejtjeiből. A kísérletes eredmény összhangban áll azzal a klinikai megfigyeléssel, amely szerint a tartósan magas szérumsavas koncentráció osteopeniával jár együtt³.

Mesenchymális őssejtek a tüdőben is megtalálhatók, a légutakban közvetlenül a bazális membrán alatt, valamint az alveolusok falában, mindkét helyen a sejt-közötti mátrixba ágyazódva (1. és 2. ábra)⁴.

A lokalizáció magyarázhatja azt a tapasztalatot, hogy légzőszervi betegségekben a sérült szövetekből bronchoalveoláris mosással (BAL) viszonylag nagyszámú őssejt nyerhető. Szaporodásuk rendkívül aktív, a kimosott sejtek már 21 nap alatt „benövik” a tenyésztő edény felszínét⁵. A sejtek intenzív megújulási képességében a magas telomeráz szint is szerepet játszik. A képződő hosszú telomérek védik a DNS láncok végeit, ezáltal szerepet játszanak a tüdőbetegségek kialakulásának megelőzésében is⁶. Protektív hatásukat számos modellkísérletben bizonyították a tüdő szöveti integritásának megtartásában.

A tüdő parenchymát károsító betegségek, illetve környezeti tényezők hatására leginkább az alveolusok falának csaknem 90%-át borító alveoláris hámsejtek sérülnek. Regenerációjuk – egy korábbi felfogás szerint – a kevésbé sérülékeny II. típusú pneumocitákból, átmeneti sejt típusokon keresztül történik. Az újabb vizsgálatok a pneumociták és a vérkeringéssel a csontvelőből érkező mesenchymális őssejtek fúzióját bizonyították a hám újraképződésében. A folyamatban azonban feltehetően más mechanizmusok is érvényesülnek, mivel ezekben a modellkísérletekben intratracheálisan adott pulmonális őssejtek jelentősen felgyorsították a hám regenerációját.

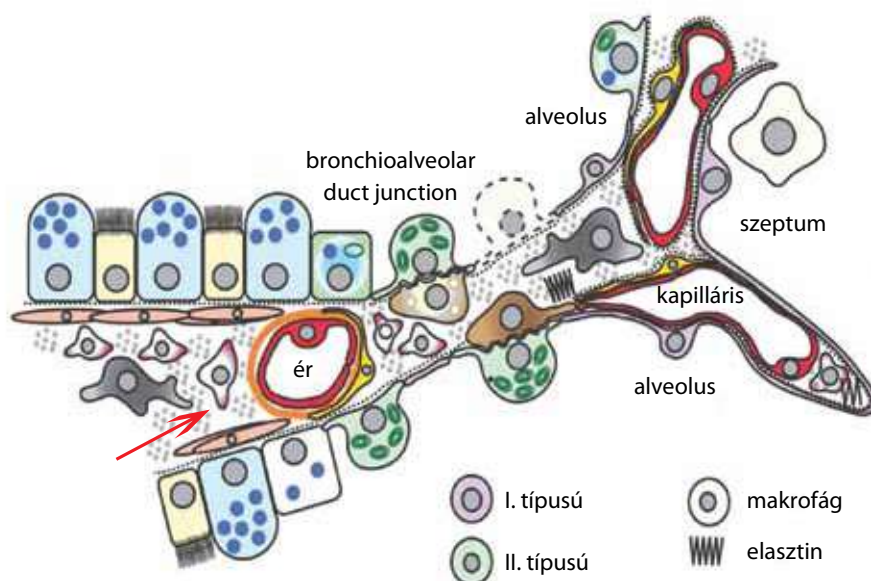


1. ábra: Az orsó alakú mesenchymális őssejtek (→) a hörgőkben közvetlenül a bazális membrán alatt helyezkednek el

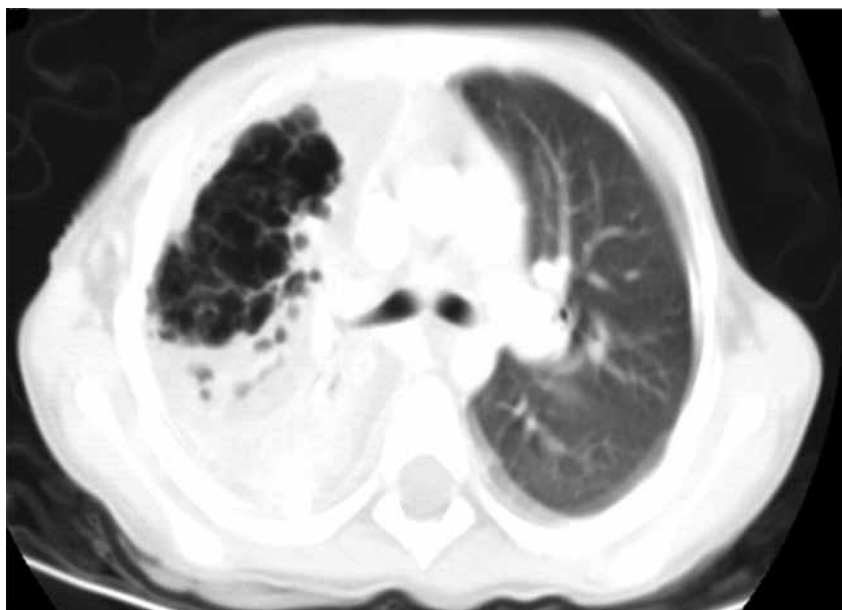
A légszöbe juttatott csontvelői őssejtek helyreállították a hiperoxia indukálta kapillaris károsodást állatokon végzett ún. „bronchopulmonális diszplázia” modellkísérletben⁷. A születést követő 14 napban, patkányokban 95%-os oxigén belégzéssel hiperoxiát és oxidatív stresszt idéztek elő, ami károsítja az érnövekedést és az alveolus-képződést. A légutakban és az erek falában simaizom hipertrófia és kóros szöveti átépülés, remodelling detektálható. A kórfolyamat nagy részben megakadályozható/visszafordítható, ha mindössze 1×10^5 őssejtet juttatnak be intratracheálisan a 4. napon. A kedvező eredmény azonban elmarad, ha az őssejteket csak a 14. napon adják be.

A mesenchymális őssejtek csökkentik a gyulladást, fokozzák a baktériumok elpusztítását és javítják a túlélést szepszisben⁸. Egerekben, a vastagbél megszűrésével előidézett szepszisben citokinek és neutrophil granulocyták tömegei jelezték a BAL folyadékban (BALF) a tüdőgyulladását az indukció után a 28. órában, amit rövid időn belül az állat elhullása követett. A 6. órában i.v. adott mesenchymális őssejtek azonban mérsékelték a tüdő súlyos szöveti gyulladását, javult a túlélés, csökkent az IL-6 és az IL-10 BALF szintje, ugyanakkor a fagocitózis és a killing funkció intenzívebbé vált.

A pulmonális őssejtek immunmoduláló hatása a mononukleáris sejtek mediálta hiperszenzi-



2. ábra: Az orsó alakú mesenchymális őssejtek (→) az alveolusok falában az intercelluláris mátrixba ágyazódva helyezkednek el



3. ábra: A mellkasi CT vizsgálat a jobb oldalon súlyos nekrotizáló gyulladást mutat

tív pneumonitisben is érvényesülni látszik. A betegből származó BALF őssejtek jelenlétében a limfociták indukált proliferációja intenzívebbnek bizonyult, mint egészséges őssejtek esetében. A gátló hatás elmaradása az őssejtek számától függetlennek mutatkozott, és a T-sejt aktivációt jelentő CD25 marker expressziója tekintetében nyilvánult meg leginkább⁵. Az eredmények a betegségben észlelhető súlyos immunreakció kialakulásának egyik magyarázatát adhatják.

A pulmonális mesenchymális őssejtek gátolják a krónikus légúti gyulladás kialakulását. Asztma modellkísérletben ovalbuminnal túlérzékenyvé tett, majd provokált egerekben 4 hét

után a betegségre jellemző súlyos hörgőnyálkahártya gyulladás alakult ki magas specifikus IgE szinttel. A 4. héten i.v. adott 10^6 humán pulmonális őssejt 7 nap alatt specifikusan csökkentette a légúti gyulladást, döntően parakrin mechanizmus (sejt–sejt közötti interakció) révén. A BALF TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 és a szérumban specifikus IgE szintje csökkent⁹. Mindezt nem észlelték, ha kontrollként egérből származó csontvelő őssejteket alkalmaztak.

Alig több mint egy éve az is ismertté vált, hogy milyen őssejtek jelenléte szükséges feltétlenül a tüdőszövet regenerációjában. H1N1 influenza vírussal fertőzött kísérleti állatok tüdejé-



4. ábra: A súlyos nekrotizáló gyulladást követően 9 hónap múlva teljes morfológiai restitúció következett be

ben kiterjedt, progresszív gyulladás alakul ki 9 nap alatt. A tüdő szöveti vizsgálata a súlyos szövetszűrlés mellett p63+Krt5+ pulmonális őssejt-szigetek „túlélését” mutatta. A p63 protein és a Krt5 (keratin) marker igen erős proliferációs képességet jelez. Ezeknek a sejteknek a jelenlétében a tüdő károsodásának nyomai néhány héten belül eltűntek. Kontroll vizsgálatokban, ha Diphtheria toxinnal ezeket az őssejteket elölték, a regeneráció elmaradt. Az őssejteket visszaadva a rendszerhez, a tüdőszövet normalizálódott¹⁰.

A tüdő szöveti újraképződésének erre az útjára már emberi bizonyítékok is rendelkezésre állnak: jelentős tüdőszövet-pusztulás (nekrotizáló pneumónia, ARDS) túlélőiben az alsó légutakból származó p63+Krt5+ pulmonális őssejtek differenciálódásával a szöveti kép és a közel normális légzésfunkció 6–9 hónap alatt helyreállhat (3. és 4. ábra).

A felsorolt vizsgálati eredmények kísérleti körülmények között bizonyítják a pulmonális mesenchymális őssejtek nagy jelentőségű és szer-teágazó hatását a tüdő szöveti integritásának és régió-specifikus homeosztázisának fenntartásában. Talán nincs messze már az az idő, amikor mindez a „beteg üdvére” fordítható lesz. ■

Irodalom

1. Caplan AI, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med* 2001; 7: 259-64.
2. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, et al. International Society for Cellular Therapy. Clarification of the

nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2005; 7: 393-5.

3. Balogh E, Tolnai E, Nagy B Jr, Nagy B, Balla Gy, Balla J, Jeney V. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862(9): 1640-1649.
4. Griffiths MD, Bonnet D, Janes SM. Stem cells of the alveolar epithelium. *Lancet* 2005; 366: 249-60.
5. Balogh E, Nagy B Jr, Gyetvai Á, Bene Zs, Hendrik Z, Jeney V, Nagy P, Papp Á, Balla J, Balla Gy, Kappelmayer J, Nagy B. Impaired immunosuppressive effect of bronchoalveolar mesenchymal stem cells in hypersensitivity pneumonitis. *Cytometry B Clin Cytom* 2016. Oct 28. doi: 10.1002/cyto.b.21490.
6. Alder JK, Barkauskas CE, Limjunyawong N, et al. Telomere dysfunction causes alveolar stem cell failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(16): 5099-5104.
7. van Haaften T, Byrne R, Bonnet S, et al. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(11): 1131-1142.
8. Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(8): 1047-1057.
9. Bonfield TL, Koloze M, Lennon DP, et al. Human mesenchymal stem cells suppress chronic airway inflammation in the murine ovalbumin asthma model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 299(6): L760-70.
10. Zuo W, Zhang T, Wu DZ, et al. p63(+)/Krt5(+) distal airway stem cells are essential for lung regeneration. *Nature* 2015; 517(7536): 616-620.

TUDOMÁNYOS RENDEZVÉNYNAPTÁR

Washington DC, 2017. május 19–24.

American Thoracic Society International Conference (ATS) 2017
Információ: <http://conference.thoracic.org/>

Milánó, 2017. szeptember 9–13.

ERS International Congress 2017
Információ: <http://erscongress.org/>

Budapest, 2017. szeptember 29–30.

8. Budapesti Amega Fórum
Információ: <http://www.amegaforum.hu>

Yokohama, 2017. október 15–18.

18th World Conference on Lung Cancer
Információ: <http://wclc2017.iaslc.org/>

Boston, 2017. október 26–30.

2017 ACAAI Annual Scientific Meeting
Információ: <https://annualmeeting.acaai.org/>

Toronto, 2017. október 28. – november 1.

Chest Annual Meeting 2017
Információ: <http://chestmeeting.chestnet.org/>