

ფილტვის მწვავე და ქრონიკული დაავადების

უჩრედშორისი ბუშტუკების თერაპიული გამოყენება

ერინ ნ. ვორსინგტონი,

პულმონოლოგიის განყოფილება, პედიატრიის დეპარტამენტი, ჩრდილოეთ კაროლინას უნივერსიტეტი ჩაპელ ჰილში, ჩაპელ ჰილი, NC 27599, აშშ;

ჯეიმს ს. ჰაგუდი,

პულმონოლოგიის განყოფილება, პედიატრიის დეპარტამენტი, ჩრდილოეთ კაროლინას უნივერსიტეტი ჩაპელ ჰილში, ჩაპელ ჰილი, NC 27599, აშშ;

Erin N. Worthington, James S. Hagood

აბსტრაქტი

მულტიპოტენტური მეზენქიმულ ღეროვან უჯრედებს (მწმ) აქვთ რეგენერაციული თვისებები და ნაჩვენებია, რომ აუმჯობესებენ შედეგებს და გადარჩენას, ფილტვის მწვავე და ქრონიკულ დაავადებების დროს, მაგრამ არსებობს უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული გარკვეული ეჭვები, MSC-ზე დაფუძნებულ თერაპიასთან დაკავშირებით. შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, რომ MSC-ების მრავალი რეგენერაციული ეფექტი შეიძლება მიეკუთვნებოდეს MSC-ისგან მიღებულ სეკრეტს, რომელიც შეიცავს ხსნად ფაქტორებს და უჯრედულ ბუშტუკებს (EVs). MSC-სგან მიღებული უჯრედული ბუშტუკები (MSC-სგან მიღებული EVs) იმეორებს MSC-ების ბევრ სასარგებლო ეფექტს და შეიცავს სხვადასხვა ბიოაქტიურ ფაქტორებს, რომლებიც გადადიან რეციპიენტ უჯრედებში, შუამავლის ქვემო ნაკადის სიგნალის შუამავლობით. MSC-დან მიღებული EV თერაპია გვირდება ფილტვის დაავადების უსაფრთხო და ეფექტურ მკურნალობას, მაგრამ რჩება მრავალი სამეცნიერო და კლინიკური კითხვა, რომელთა მოგვარებაც საჭიროა, სანამ EV-ები ფართოდ გამოიყენება თერაპიის სახით. დღეისათვის, MSC-დან მიღებული EVs-ის, როგორც ფილტვის დაავადების სამკურნალო საშუალების გამოყენება, ჩატარებულ იქნა, ძირითადად, ინ-ვიტრო ან ცხოველთა წინასწარი კლინიკური მოდელებით. ამ მიმოხილვაში ჩვენ განვიხილავთ მიმდინარე გამოქვეყნებულ კვლევას, რომელიც იკვლევს EVs-ის გამოყენებას ფილტვის მწვავე დაზიანების/მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომის (ALI/ARDS), ბრონქ-ფილტვის დისპლაზიის (BPD), ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის (IPF), ფილტვის არტერიული ჰიპერტენზიის (PAH), ასთმისა და სილიკოზის პოტენციურ თერაპიად.

შესავალი

ღეროვანი უჯრედების კვლევამ ბოლო ათწლეულების განმავლობაში მნიშვნელოვანი ყურადღება მიიპყრო, განსაკუთრებით, დაზიანებული ან დაავადებული ქსოვილის რეგენერაციის პოტენციურ გამოყენებასთან დაკავშირებით [1]. ღეროვანი უჯრედები არის თვითგანახლებადი და არადიფერენცირებული ტიპის უჯრედები, რომლებიც კლასიფიცირდება მათი ფუნქციონალურ უჯრედებად დიფერენცირების პოტენციალით და შემდგომ აღწერილია როგორც ტოტიპოტენტური, პლურიპოტენტური, მულტიპოტენტური და უნიპოტენტური [1-3]. მულტიპოტენტურ ღეროვან უჯრედებს შეუძლიათ დიფერენცირება მოახდინონ კონკრეტული უჯრედული წარმოშობის უჯრედის ტიპებად. მეზენქიმული ღეროვანი უჯრედები არის მულტიპოტენტური უჯრედები, რომლებიც გვხვდება მრავალ ანატომიურ განყოფილებაში (მაგ., ძვლის ტვინი, ცხიმოვანი ქსოვილი, ჭიბლარი და ფილტვები), რომლებიც შემაერთებული ქსოვილის უჯრედების პროგენიტორად გარდა, შეუძლიათ ზრდის სტიმულირება, შეკეთება და სხვა უჯრედების და ქსოვილების გადარჩენა [4]. MSC-ებს აქვთ სასარგებლო იმუნომოდულატორული და რეგენერაციული უნარი. გამოქვეყნებულია კვლევის მნიშვნელოვანი ნაწილი, რომელიც აღწერს MSC-ს, როგორც ფილტვის რამდენიმე მწვავე და ქრონიკული დაავადების პოტენციურ თერაპიას,

რაც შეკამბებულია ახლახანს გამოქვეყნებულ ყოვლისმომცველ მიმოხილვებში [3,5,6]. მიუხედავად იმისა, რომ ბევრმა ექსპერიმენტულმა და კლინიკურმა კვლევამ დაამტკიცა MSC-ების გამოყენება ფილტვის დაავადებებში, გამოჩნდა უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული გარკვეული ეჭვები, MSC-ზე დაფუძნებულ თერაპიასთან დაკავშირებით, რომელიც მოიცავს ტრანსპლანტირებული MSC-ების არასასურველ დიფერენციაციას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია, ასევე, სისხლძარღვთა ოკლუზია, ინექციური MSC-ებით [7]. უახლესმა კვლევებმა დაადგინა, რომ MSC სეკრეტომი შეიცავს ხსნად ფაქტორებს და უჯრედულ ბუშტუკებს (EVs), რომლებსაც შეუძლიათ მიბადონ MSC-ების მრავალ სასურველ კლინიკურ ეფექტს [8]. ჰიპოთეტიკურად მიჩნეულია, რომ EVs არიან MSC-ების უფრო უსაფრთხო ალტერნატივა, ვინაიდან ისინი უჯრედებისგან არიან თავისუფალნი და აქვთ უკეთესი იმუნოგენურობა, ტუმოროგენურობა და ემბოლიზმის ფორმირების გვერდითი ეფექტების პროფილი, ვიდრე MSC-ებს [9,10]. ამან გამოიწვია გაზრდილი ძალისხმევა MSC-დან მიღებული ექსტრაცელულარული ბუშტუკების (MSC-სგან მიღებული EVs), როგორც პოტენციური თერაპიული აგენტის შესაქმნელად.

ექსტრაცელულარული ბუშტუკები

EVs არის ბუნებრივად წარმოქმნილი, უჯრედული წარმოშობით მემბრანით დაკავშირებული სფერული სტრუქტურები, რომლებიც გამოიყოფა ან სეკრეცირდება უჯრედების უმეტესობიდან, სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ პირობებში, ცირკულაციაში ან სხეულის მიმდებარე სითხეებში. EVs ნაწილობრივ სხვადასხვა ბიოლოგიურ სითხეში, მათ შორის სისხლში, ნაღველში, ბრონქოალვეოლარული ლავაჟის სითხეში (BALF) და შარდში [11]. EVs მნიშვნელოვანია უჯრედიდან უჯრედში კომუნიკაციისთვის, რადგან ისინი უზრუნველყოფენ უჯრედებს შორის უჯრედული კომპონენტების გაცვლის გზას, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს სასიგნალო გზების ფართო სპექტრზე [12].

EVs-ის დიამეტრი მერყეობს 30–5000 ნმ-მდე და ბოლო დრომდე იყო კლასიფიცირებული ზომის მიხედვით, რომელიც მოიცავდა ეგზოსომებს (30-100 ნმ), მიკროვეზიკულებს/ექტოზომებს (100-1000 ნმ) და აპოპტოტურ სხეულებს (100-5000 ნმ). ამ კატეგორიის EVs-ს ასევე აქვთ უჯრედიდან განთავისუფლების მკაფიო მექანიზმები, როგორც ეს აღწერილია ქვემოთ. ექსტრაცელულარული ბუშტუკების საერთაშორისო საზოგადოება (ISEV) ახლა გვიჩვენებს გამოიყენოს „ექსტრაცელულარული ბუშტუკები“, როგორც ქოლგა-ტერმინი, ყველა ზომის ბუშტუკების აღსაწერად, ზომის პეტეროგენურობისა და თითოეული მარკერების EV კლასიფიკაციისათვის სპეციფიკური მარკერების არარსებობის გამო [13]. ISEV-ის უახლესი გაიდლაინები გვიჩვენებს, რომ EV-ები აღწერილი იყოს ფიზიკური მახასიათებლებით, ბიოქიმიური შემადგენლობით, ან მდგომარეობის ან წარმოშობის უჯრედების აღწერილობით, ყოფილი ზომის საფუძველზე [13]. გარდა ამისა, დამატებითი მითითებები ამ პოზიციის განცხადებაში აღწერს მინიმალურ ექსპერიმენტულ მოთხოვნებს, რომლებიც საჭიროა ელექტრული საშუალებებით ექსპერიმენტების ჩატარებისას [13].

EVs-ის წარმოქმნა მოიცავს სამ განსხვავებულ ბიოგენეტიკურ გზას. პირველ რიგში, ეგზოსომური ბიოგენეზი დამოკიდებულია ენდოსომური დახარისხების კომპლექსებზე, რომლებიც საჭიროა ტრანსპორტისათვის (ESCRT) ცილისთვის, ენდოსომური ბუშტუკების წარმოქმნისათვის, რაც იწვევს მულტივესიკულურ სხეულებს (MVBs), საიდანაც ეგზოსომები გამოიყოფა ეგზოციტოზით, როდესაც MVB-ები შერწყმულია პლაზმურ მემბრანასთან [14,15]. ეს გზა ვირუსებმა გამოიყენეს ინფიცირებული უჯრედიდან ვირუსული გასვლისთვის [16]. მეორე, მიკროვეზიკულები იშლება პლაზმური მემბრანის გარე ბლემინგით და შემდეგ გამოიყოფა პროტეოლიზური გაყოფის გზით [14]. მესამე, აპოპტოტური სხეულები წარმოიქმნება მემბრანის ბუშტუკებით უჯრედების აპოპტოტიკური დაშლის დროს.

EVs ახდენს იმ უჯრედის მსგავსი ზედაპირის ცილების ექსპრესიას, საიდანაც ისინი მომდინარეობენ და შეიცავს სხვადასხვა ციტოპლაზმურ კომპონენტებს, მათ შორის, ცილებს, რნმ-ს (მათ შორის მრნმ-სა და

არამაკოდირებელ რნმ-ს, როგორცაა მიკრორნმ (მირნმ)), ლიპიდებს, მიტოქონდრიებს და დნმ-ს [12]. EVs-ის შინაარსი ასახავს მათ ბიოგენეზს, უჯრედულ წარმოშობას, ფიზიოლოგიურ ან კულტურულ პირობებს და ეგზოგენური სტიმულის მათ რეჟიმებს. ნაჩვენებია, რომ MSC-ების ჰიპოქსიის ან ზრდის ფაქტორების ზემოქმედებამ გაზარდა EV-ის წარმოება და შეცვალა EV ტვირთი, რის შედეგადაც გაძლიერდა ეფექტი [17–19]. EV შინაარსის განმსაზღვრელი ფაქტორები კარგად არ არის გასაგები და შეიძლება შეიცავდეს როგორც პასიურ, ისე რეგულირებულ მექანიზმებს. საერთო ჯამში, EV-ის ინდივიდუალური ფუნქცია დამოკიდებულია არა მხოლოდ მის შინაარსზე, არამედ მის პლაზმურ ზედაპირზე ბიომარკერების ექსპრესიაზე. პლაზმური მემბრანისგან წარმოქმნილი EVs შეიძლება შეიცავდეს სავარაუდო მარკერებს: TyA, C1q, არესტინის დომენის შემცველ ცილას 1 (ARRDC1) და CD73. ენდოსომებით წარმოქმნილ EVs-ს შეუძლია მოახდინოს განსხვავებული ბიომარკერების ექსპრესია, მათ შორის, ტეტრასპანინების (CD61, CD63, CD81), ESCRT ცილების (TSG101 და Alix), სინტენინის, ფლოტილინის და თბური შოკის ცილების. ეს ბიომარკერები შეიძლება მიუთითებდეს ბიოგენეტიკურ წარმომავლობაზე, მაგრამ ყოველთვის არ არის სპეციფიკური, ვინაიდან მათ შორის შეიძლება მოხდეს გარკვეული გადაკვეთა.

EVs უჯრედული დამიზნება, ათვისება და პლაზმური მემბრანის შერწყმა არის მიმდინარე კვლევის კიდევ ერთი სფერო, რომელიც რთული და მრავალმხრივი აღმოჩნდება [12,15,20,21]. EVs-ის ურთიერთქმედება მიმდებ უჯრედებთან მოიცავს უამრავ მოლეკულურ ურთიერთქმედებას, რომელიც გავლენას ახდენს ქვემო სიგნალის სხვადასხვა მოვლენებზე და შეიძლება შეიცავდეს სიგნალს მემბრანის ცილების მეშვეობით, უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორებთან შეკავშირებას და/ან EV ტვირთის მიწოდებას (მაგ., პროტეინი, დნმ, რნმ, მირნმ და ლიპიდები) სხვადასხვა უჯრედულ განყოფილებაში EV შერწყმის გზით უჯრედის მემბრანის შერწყმის ან ენდოციტოზის საშუალებით. ამრიგად, EVs-ს შეუძლია უჯრედშიდა კომუნიკაციის შუამავლობა ბიოაქტიური სასიგნალო მოლეკულების გადატანის გზით ტვირთის სახით ან მიმდები უჯრედისკენ სასიგნალო გზების უშუალო გააქტიურებით.

MSC- დან მიღებული EVs ფილტვის დაავადების მოდელში

MSC-დან მიღებული ელექტრული საშუალებების გამოყენება, როგორც ფილტვის დაავადების პოტენციური თერაპია, საკმაოდ ახალგაზრდა, მაგრამ სწრაფად მზარდი სფეროა, მიმდინარე კვლევები მოიცავს ფილტვის დაავადებების ფართო სპექტრს (სურათი 1) [22]. მიმდინარე კვლევების უმრავლესობა, რომელიც აფასებს ელექტრული საშუალებების თერაპიულ პოტენციალს, შესრულებულია ინ-ვიტრო ან ცხოველთა წინასწარი კლინიკური მოდელის სისტემებში (ცხრილი 1). ეს მიმოხილვა აღწერს

მიმდინარე გამოქვეყნებულ კვლევებს EV-ების გამოყენებით ფილტვის მწვავე დაზიანების/მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომის (ALI/ARDS), ბრონქ-ფილტვის დისპლაზიის (BPD), ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის (IPF), ფილტვის არტერიული ჰიპერტენზიის (PAH), ასთმის, და სილიკოზის.

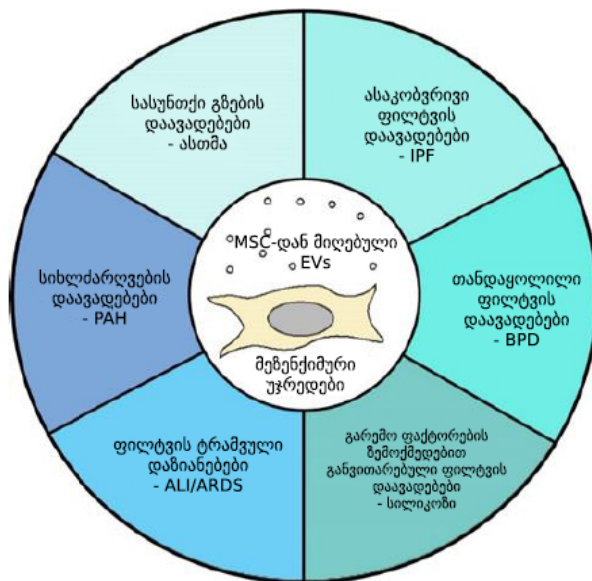
ფილტვის მწვავე დაზიანება/მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი

ფილტვების მწვავე დაზიანება და მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი (ALI/ARDS) არის დაავადება, რომელსაც აქვს ავადობისა და სიკვდილიანობის დიდი ტვირთი [23–25]. მას ახასიათებს სუნთქვის მწვავე უკმარისობა, რომელიც გამოწვეულია ფილტვის პარენქიმის ან სისხლძარღვების სხვადასხვა პირდაპირი და არაპირდაპირი დაზიანებით. პათოფიზიოლოგია მოიცავს მწვავე ანთებით რეაქციას და მოცირკულარე ციტოკინების მაღალ დონეს, რაც იწვევს ფილტვის ქსოვილის მიმდინარე დაზიანებას. ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით მკურნალობა არაეფექტური იყო სიკვდილიანობის შემცირების ან შედეგების გაუმჯობესების მიზნით ALI/ARDS-ის მქონე პაციენტებში [26]. ALI/ARDS მოდელის რამოდენიმე სისტემამ აჩვენა, რომ MSC-ით მიღებული EVs-ით მკურნალობამ გამოიწვია ფილტვის დაზიანების სიმძიმის შემცირება.

MSC-ით გამოწვეულმა EVs-მა აჩვენეს სასარგებლო ეფექტი როგორც ბაქტერიულ, ასევე ვირუსით გამოწვეულ ALI-ში. გრიპით გამოწვეული ALI ღორის მოდელში, ინტრატრაქეალურმა მკურნალობამ ღორის ძვლის ტვინის MSC-ით გამოწვეული EVs-ით გრიპის ვირუსით ინფიცირებიდან 12 საათის შემდეგ, გამოიწვია ვირუსული რეპლიკაციის შემცირება,

ვირუსული დაღვრა და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების წარმოების შემცირება [27]. Escherichia coli-ით პნევმონიის თავის მოდელზე, Monsel-მა და მისმა კოლეგებმა აჩვენეს, რომ ადამიანის ძვლის ტვინის ინტრავენური (IV) შეყვანა MSC-ით გამოწვეული EVs აუმჯობესებდა გადარჩენას და ამცირებდა ანთებას [28]. ეს კვლევა ასევე აჩვენებს, რომ MSC-ით გამოწვეული EVs ეფექტური იყო ინ-ვიტრო ადამიანის მაკროფაგების ბაქტერიული ფაგოციტოზის გაზრდის, ანთების შემცირების და ATP დონის გაზრდის ადამიანის ალვეოლარული ტიპის 2 უჯრედებში. კიდევ ერთმა კვლევამ აჩვენა ადამიანის ძვლის ტვინის MSC-ით გამოწვეული EVs-ისგან დაცული ALI-სგან ანთების საწინააღმდეგო და უაღრესად ფაგოციტური მაკროფაგების ფენოტიპის ხელშეწყობით და ამ დაკვირვებული ეფექტის დემონსტრირების როლი EV-ის შუამავლობით მიტოქონდრიული გადაცემისათვის [29].

მრავალფეროვანმა კვლევებმა გამოიყენა ენდოტოქსინის შუამავლობით ინ-ვივო მოდელი, რათა შეაფასოს MSC-ით გამოწვეული EVs-ის ეფექტები ALI/ARDS-ისთვის. მაგალითად, ადამიანის ძვლის ტვინის MSC-ით გამოწვეული EVs-ის IT-ინსტილაცია თავის E. coli ენდოტოქსინებით გამოწვეულ ALI მოდელში, რამაც გააუმჯობესა ფილტვის შეშუპება და ფილტვის ცილის გამტარიანობა ფილტვების ექსტრავასკულარული წყლის და მთლიანი ცილის BALF-ის შემცირების გამო [30]. გარდა ამისა, MSC-ით მიღებული EV-ით დამუშავებულმა თავებმა აჩვენეს ნეიტროფილების ინფილტრაციის და მაკროფაგების ანთებითი პროტეინ-2-ის (MIP-2) დონეების შემცირება ალვეოლებში, რაც მიანიშნებს ანთების საწინააღმდეგო ეფექტზე [30]. გარდა ამისა, ეს კვლევა ვარაუდობს კერატინოციტების ზრდის ფაქტორის მრმმ გადაცემის და შემდგომ ცილის ექსპრესიის როლს დაზიანებულ ალვეოლურ ეპითელიუმში



ფიგურა 1. მრავალმხრივი მეზენქიმული ღეროვანი უჯრედისგან მიღებული ექსტრაცელულარული ბუშტუკები (MSC-სგან მიღებული, EVs), როგორც ფილტვების დაავადებების პოტენციური თერაპიული საშუალება. ინ-ვიტრო და პრეკლინიკურმა კვლევებმა, რომლებიც შეაფასეს MSC-დან მიღებული EVs-ის პოტენციური თერაპიული როლი, აჩვენეს პერსპექტიული შედეგები, ფილტვების დაავადებების სხვადასხვა კატეგორიაში.

[30]. Tang-მა და მისმა კოლეგებმა აჩვენეს, რომ ადამიანის ძვლის ტვინის MSC-ით გამოწვეული EVs-ის IT-ინსტილაციამ თავის ლიპოპოლისაქარიდით (LPS) გამოწვეულ ALI მოდელში, შეამცირა ანთება, სისხლის თეთრი უჯრედების, ნეიტროფილების და MIP-2 სეკრეციის შემოღინების შემცირებით [31]. გარდა ამისა, MSC-ით გამოწვეული EV-ები შეიცავს ანგიოპოეტინ-1-ის (Ang-1) მრნმ-ს, ხოლო Ang-1 ცილის ექსპრესია ალვეოლარულ უჯრედებში გაიზარდა EV-ით ნამკურნალე თაგვებში. Ang-1-ის ჩამოგდება MSC შობლიურ უჯრედებში ნაწილობრივ შეასუსტა MSC-ით გამოწვეული EVs-ის სასარგებლო ეფექტები, რაც მიგვითითებს იმაზე, რომ Ang-1 მრნმ-ის გადაცემა EV-ებით მნიშვნელოვანია ამ სისტემაში დამცავი ეფექტებისათვის. ამ კვლევამ ასევე აჩვენა, რომ EVs-მა დათრგუნა TNF-ალფა და ანთებითი ციტოკინების სეკრეცია, ხოლო გაზარდა ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინის, ინტერლეიკინ-10-ის (IL-10) სეკრეცია, თავისი მაკროფაგების უჯრედულ ხაზში. სხვა კვლევამ აჩვენა, რომ MSC-ით გამოწვეული EVs აღადგენენ ცილის ნაწილობრივ გამტარიანობას, ადამიანის დაზიანებული ფილტვის მიკროვასკულარული ენდოთელური უჯრედების მეშვეობით, Ang-1 მრნმ გადაცემის გაზრდის გზით დაზიანებულ ენდოთელიუმში, რის შედეგადაც იზრდება ექსპრესია და სეკრეცია, ადამიანის ფილტვის დაზიანებული მიკროვასკულარული ენდოთელური უჯრედების მიერ [32]. ეს მნიშვნელოვანია, ვინაიდან Ang-1 არის ანგიოგენური ფაქტორი, რომელიც მონაწილეობს ენდოთელური უჯრედების სტაბილიზაციაში, დაზიანების დროს, ამცირებს ლეიკოციტ-ენდოთელიუმის ურთიერთქმედებას და ენდოთელიუმის გამტარიანობას. Wang-მა და მისმა კოლეგებმა აჩვენეს, რომ MSC-ით გამოწვეულმა EVs-მა შეძლეს ფილტვის მიკროვასკულარული ენდოთელური უჯრედების ენდოთელური ბარიერის ფუნქციის სტაბილიზაცია ინ-ვიტრო LPS-ით მკურნალობის შემდეგ; ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორის ჩამოგრევა აფერხებს ამ ეფექტს, რაც მიგვითითებს იმაზე, რომ ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორის შეიძლება ჰქონდეს როლი MSC-ით ენდოთელური გამტარიანობის რეგულირებაში [33]. Gennai et al. აღმოაჩინეს, რომ MSC-ს გამოწვეული EVs გაზრდის ალვეოლური სითხის კლირენსს ადამიანის დონორის ფილტვებში ექს-ვივო იშემიით/რეპერფუზიით გამოწვეული ALI მოდელში და CD44-ის გამოხატვა MSC-ით გამოწვეული EVs-ისათვის აუცილებელი იყო მიმღები უჯრედის მიერ EV-ის ათვისებისთვის და შემდგომი ეფექტებისთვის [34].

სილიკომი

ესილიკომი არის პროფესიული დაავადება, რომელიც გამოწვეულია კრისტალური სილიციუმის ნაწილაკების შემცველი მტვრის ინჰალაციით, რის შედეგადაც ხდება ფილტვების ანთება და იწვევს ფილტვების პროგრესულ და შეუქცევად ფიბროზს [67,68]. Choi-მ და კოლეგებმა პირველმა აჩვენეს, რომ ადამიანებმა ძვლის ტვინის MSC-ით გამოწვეულმა EVs-მა შეძლეს შეემცირებინათ

ანთებითი უჯრედების შემოღინება და კოლაგენის დეპონირება თავისი სილიკომის ფილტვის ფიბროზის მოდელში [50]. Phinney et al. იტყობინებიან, რომ ადამიანების ძვლის ტვინის MSC-ით გამოწვეული EVs იყენებდნენ დესპენის შემცველ ცილა 1-ის შუამავლობით მიკროვებიკულებს, დეპოლარიზებული მითოქონდრიების პლაზმურ მემბრანაში დამიზნების მიზნით [52]. ეს ვეზიკულები იღება მაკროფაგების მიერ და იწვევს გაძლიერებულ ბიოენერგეტიკას. გარდა ამისა, მათ აჩვენეს, რომ მირნმ-ს, რომელიც შეიცავს ელექტრომონოციტობებს, შეუძლია შეაჩეროს მაკროფაგების გააქტიურება, Toll-ის მსგავსი რეცეპტორების (TLR) სიგნალის ჩახშობით, რათა მოხდეს მაკროფაგების დესენსიტილიზაცია შთანთქმულ მითოქონდრიებში. მათ ასევე აჩვენეს, რომ ი/ვ ინექციამ MSC-ით გამოწვეული EVs-ის ფილტვში სილიციუმის ექსპოზიციის თაგვების ფილტვების ანთება და ფიბროზული რეაქცია შეამცირა. Bandeira და კოლეგებმა აჩვენეს, რომ ცხიმოვანი MSC-ით გამოწვეული EVs-ის ინტრატრაქეალურმა ინსტილაციამ სილიკომის თავი მოდელში გამოიწვია კოლაგენის დეპონირების შემცირება, გრანულომის ზომა და მაკროფაგების შემოღინება [51]. გარდა ამისა, მათ აჩვენეს ინტერლეიკინ 1 β -ის და ზრდის ზრდის ფაქტორი β -ის ექსპრესიის შემცირება. საერთო ჯამში, MSC-ით გამოწვეული EVs ამცირებენ ანთებას და ფიბროზს დოზადაპოკიდებული ფორმით, სილიკომის ამ თავისი მოდელში.

ასთმა

ასთმა არის ფილტვების ქრონიკული დაავადება, რომელიც ხასიათდება სასუნთქი გზების წყვეტილი ობსტრუქციით, ანთებით, ლორწოს წარმოების გაზრდით და ბრონქული ჰიპერრეაქტიულობით. ბაზარზე არსებობს მრავალი თერაპია, მაგრამ ბევრი პაციენტი აგრძელებს დაავადების სუსტ კონტროლს, მიუხედავად მიმდინარე თერაპიებით მაქსიმალური მკურნალობისა. შედეგად, მიმდინარეობს კვლევები ასთმის ახალი სამკურნალო საშუალებების იდენტიფიცირებისათვის ასთმის გამწვავებების კონტროლისა და მკურნალობის მიზნით. მაგალითად, Cruz-მა და მისმა კოლეგებმა წარმატებით გამოიყენეს MSC-ით გამოწვეული EVs სასუნთქი გზების ალერგიული ანთების შესამსუბუქებლად, *Aspergillus hyphal*-ის ექსტრაქტის ლორწოვანი გარსის განმეორებითი ექსპოზიციის შემდეგ, მძიმე ასთმის თავისი მოდელში [48]. სხვა კვლევაში, de Castro-მ და მისმა კოლეგებმა გამოიყენეს ცხიმოვანი წარმოშობის მწმ და MSC-ით გამოწვეული EVs-ის ოვალბუმინით გამოწვეული ალერგიული ასთმის თავისი მოდელში და აღმოაჩინეს ანთების შემცირება და ქსოვილების რემოდელირების შემობრუნება [49]. მიუხედავად იმისა, რომ გავლენა მტკიცებულებასა და MSC-ით გამოწვეულ EVs-ს შორის მსგავსი იყო ამ ექსპერიმენტში, იყო გარკვეული განსხვავებები ეთიოლოგიების რაოდენობასა და ინტერლეიკინ-4 (IL-4), ინტერლეიკინ-13 (IL-13) და ეოტაქსინში

ფილტვის ქსოვილში და CD3+CD4T უჯრედებში BALF-ის დორს და სტატიკური ფილტვის ელასტიურობაში. ეს მონაცემები მიგვიჩვენებს იმაზე, რომ მტკიცებულება და MSC-ით გამოწვეული EVs-ს აქვთ მსგავსება და განსხვავება მათ შემდგომი იმუნომოდულატორული ეფექტებში. განსხვავებულ კვლევაში, MSC-ით გამოწვეულმა EVs-მა შეძლეს ხელი შეეწყოს T უჯრედების რეგულირების პროლიფერაციისთვის, ასთმით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის მონონუკლეარული უჯრედების IL-10 და TGF-β1 ექსპრესიის გაზრდით [69].

დასკვნა

დასასრულს, ჩვენ შევავაძენთ არსებული ლიტერატურა MSC-ით გამოწვეული EVs-ის გამოყენების შესახებ, ფილტვების მწვავე და ქრონიკული დაავადების სამკურნალოდ. მწმ აჩვენა დამამიძებელი შედეგები, მათ რეგენერაციულ და იმუნურ მოდულატორულ ეფექტებზე, მაგრამ ეჭვქვეშ დააყენეს როგორც თერაპიული, შესაძლო მაგნე გვერდითი ეფექტების გამო. MSC-ით გამოწვეულმა EVs-მა აჩვენეს, რომ მათ შეუძლიათ მოახდინონ მტკიცების მრავალი სასარგებლო ეფექტის შუამავლობა და ითვლება, რომ მათ აქვთ ნაკლები უარყოფითი გვერდითი ეფექტები. ცხოველთა პრეკლინიკურმა მოდელებმა აჩვენეს, რომ MSC-ზე დაფუძნებული EV თერაპია შეიძლება იყოს სიცოცხლისუნარიანი თერაპიული ვარიანტი, ფილტვის სხვადასხვა დაავადების შემობრუნების ან პროფილაქტიკისთვის. ეს მომგებიანი ეფექტი, როგორც ჩანს, არის სიგნალიზაციის გზების გააქტიურების შედეგი მირნმ, რნმ და ცილების შემცველი EV შინაარსის გადაცემის გზით; თუმცა, სხვადასხვა EV კომპონენტის მოლეკულური მექანიზმები ცუდად არის გაგებული. ამჟამინდელი ლიტერატურა, რომელიც MSC-ით გამოწვეულ EVs-ს იყენებს ფილტვის დაავადებების სამკურნალოდ ცხოველთა პრე-კლინიკურ მოდელებში, იყენებს EVs-ის დოზის რაოდენობრივი განსაზღვრის სხვადასხვა მეთოდს, რაც შეუძლებელს ხდის კვლევებს შორის პირდაპირ შედარებას. საჭიროა კონსენსუსი EV მეთოდის განსაზღვრის საუკეთესო მეთოდის შესახებ, რათა EVs-ის თერაპიული ეფექტურობა შევადაროთ კვლევებს. გარდა ამისა, გამოწვევად რჩება ელექტრული დანადგარების წარმოების იმ დონის გაზრდაში, რომელიც შეიძლება წარმოიქმნას კლინიკური ხარისხისა და რაოდენობით. ამრიგად, არსებობს მრავალი კითხვა და ტექნიკური საკითხი, რომელთა მოგვარებაც საჭიროა სანამ MSC-ით გამოწვეული EVs შეძლებენ ცხოველური მოდელებიდან ადამიანებზე გადასვლას. თუკი ამ სხვადასხვა გამოწვევების დაძლევა შესაძლებელია, მაშინ MSC-ით გამოწვეული EVs დიდ დაპირებას წარმოადგენენ, როგორც ფილტვის მრავალი დაავადების პოტენციურ თერაპიას.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2318; doi:10.3390/ijms21072318

SARS-CoV-2-ის ვარიანტები

არსებობს SARS-CoV-2-ის (COVID-19-ის გამომწვევი კორონავირუსი) სულ მცირე ცხრა ვარიანტი, რომლებიც ფუნქციურად საკმარისად არის განსხვავებული იმისათვის, რათა შტამებად ჩაითვალოს. 2020 წლის შუაში, როდესაც მსოფლიოში პანდემიამ დაიწყო მძვინვარება, ვირუსოლოგებმა გამოარჩიეს ვირუსის ექვსი იზოლატი, რომლებიც სტრუქტურულად საკმარისად იყვნენ განსხვავებული, რათა დასმულიყო კითხვები, იყო თუ არა ისინი შტამები. მათ სახელად უბრალო ასოები L, S, V, G, GR და GH დაარქვეს, მათი ზედაპირის ცილებში განსხვავებებზე პასუხიმგებელი გენების მიხედვით. იმის გათვალისწინებით, რომ როგორც აღმოჩნდა, G შტამი ნელა იზრდებოდა, L და V შტამები კი თითქმის ქრებოდა, ვირუსოლოგები ირწმუნებოდნენ, რომ მათი ინდივიდუალური მახასიათებლები შეიძლება ერთმანეთისგან საკმარისად განსხვავებული ყოფილიყო იმისათვის, რათა გავლენა ჰქონოდა მათ ფუქციონირებაზე. ამ დროისათვის მონაცემები ძალიან ცოტა გვაქვს, რათა დარწმუნებით ითქვას, რომ რომელიმე შტამი სხვებზე მეტად სერიოზულ ავადობას ან სიკვდილიანობას იწვევს. ზოგიერთი ადრეული კვლევის მიხედვით, VOC 202012/01 შეიძლება არა მხოლოდ 50-70 პროცენტით უფრო სწრაფად ვრცელდებოდეს, არამედ 40 პროცენტით უფრო მეტად მომაკვდინებელი იყოს; ამის მიზეზი კი შეიძლება ის იყოს, რომ მაინ დაინფიცირების უნარი გაიუმჯობესა. მრავალ განვითარებულ ქვეყანაში ვაქცინაციის პროგრამების დაწყებასთან ერთად, გაჩნდა შიშები, რომ რომელიმე შტამს შეიძლება ერთი ან მეტი ვაქცინისადმი რეზისტენტულობა განუვითარდეს. უნდა გვაშფოთებდეს თუ არა SARS-CoV-2-ის სამომავლო შტამები? შეუძლებელია იმის პროგნოზირება, როგორ მოხდება ვირუსის მუტაცია, მითუმეტეს ახალ თვისებათა გამომუშავება. იმის გათვალისწინებით, რომ მსოფლიოში ამდენი ადამიანი ინფიცირდება, შეგვიძლია დარწმუნებული ვიყოთ, რომ ახალი შტამების გამოჩენა გაგრძელდება. ამ ყველაფერში კარგი ამბავი ის არის, რომ როგორც ჩანს, SARS-CoV-2 მუტაციას ნელა განიცდის, სულ მცირე ისეთ სხვა პათოგენებთან შედარებით, როგორც არის თუნდაც აივ ინფექცია. გრძელვადიან პერსპექტივაში, ეს შეიძლება უარყოფითაც იყოს. ისტორიაში მომხდარი პანდემების ევოლუციის დეტალური კვლევა, მაგალითად, ესპანური გრიპის, გვიჩვენებს, რომ ახალი შტამები დროთა განმავლობაში უფრო ნაკლებად მომაკვდინებელი ხდება, რადგან სიმპტომური მასპინძლები ან იზოლირდებიან, ან იღუპებიან; „ფარული“ ნაკლებად მავნე შტამები კი გადამტანებში უფრო დომინანტები ხდებიან.