

Postępy w leczeniu jaskry i chorób siatkówki – immunologiczne i komórkowe terapie regeneracyjne

MARTIN FRIEDLANDER

Jaskra to grupa chorób oczu charakteryzująca się postępującą utratą komórek zwojowych siatkówki i uszkodzeniem nerwu wzrokowego. Prowadzi to do zawężenia pola widzenia, aż do utraty widzenia centralnego. Choć choroba ta jest na ogół związana z podwyższeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego (intraocular pressure, IOP), u części chorych wartości IOP są niskie lub prawidłowe, u niektórych zaś nie dochodzi do uszkodzenia nerwu wzrokowego mimo podwyższonego IOP. W przebiegu jaskry powstają uszkodzenia beleczkowania (czyli głównej drogi odpływu płynu wewnątrzgałkowego), komórek zwojowych siatkówki, nerwu wzrokowego i blaszki sitowej. Leczenie chorych polega przede wszystkim na obniżaniu wartości IOP za pomocą leków ograniczających wytwarzanie cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe, a także na usprawnieniu odpływu cieczy przez beleczkowanie za pomocą leków, zabiegu laserowego lub chirurgicznego. Często zdarza się jednak, że mimo znacznego obniżenia IOP progresja uszkodzenia pola widzenia postępuje, choć jej tempo jest zwykle wolniejsze niż przed wdrożeniem leczenia. Ostatnio działania terapeutyczne ukierunkowano na neuroprotekcję, tj. ochronę komórek zwojowych siatkówki, których postępujące uszkodzenie leży u podstaw patomechanizmu utraty widzenia. Najnowsze osiągnięcia biologii komórek macierzystych, medycyny regeneracyjnej i terapii komórkowych umożliwiają ochronę, a nawet wymianę komórek uszkodzonych przez podwyższone IOP lub inne, słabiej poznane mechanizmy uszkadzające występujące w przebiegu jaskry. Autor przedstawia przegląd najnowszych osiągnięć w dziedzinie biologii komórek macierzystych oraz biologii komórkowych dostaw czynników neuroprotektorycznych w leczeniu chorób siatkówki, a także omawia ich potencjalne zastosowania w leczeniu chorych na jaskrę. Przytacza też najnowsze zdobycze w metabolomice i transkryptomice, umożliwiające analizę czynników ochronnych występujących u chorych, u których nie doszło do uszkodzenia nerwu wzrokowego mimo podwyższonego IOP.

Uwagi ogólne

Wyobraźnię chorego słabo widzącego, a także leczącego go okulisty, silnie pobudza możliwość odbudowy uszkodzonej siatkówki przy użyciu komórek macierzystych. Zgodnie z definicją są one pluripotencjalne, co oznacza zdolność do różnicowania się w rozmaite typy komórek. Komórki macierzyste można uzyskać z wczesnych zarodków, po czym, w odpowiednich warunkach, mogą one różnicować się w rozmaite tkanki, np. mięśni, nerek, mózgu, krwi, wątroby, skóry i siatkówki. Komórki macierzyste zidentyfikowano też i wyizolowano z dojrzałych tkanek, w których prawdopodobnie stanowią pulę komórek progenitorowych, zapewniających naprawę i odnowę tkanek różnych typów uszkodzonych po urazie lub w następstwie stresu. Niedawno udało się uzyskać indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste z dojrzałych tkanek somatycznych, takich jak fibroblasty skóry i keratynocyty. Dzięki temu powstaje możliwość przygotowywania autologicznych przeszczepów do zastępowania uszkodzonych tkanek.

Komórki macierzyste i oko

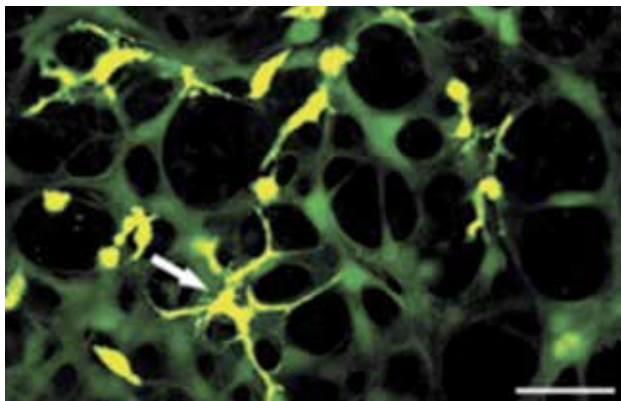
Opublikowano wiele doniesień poświęconych formowaniu się tkanki nerwowej [1], mięśniowej [2], naczyniowej [3,4] i krwiotwórczej z komórek macierzystych. W ostatniej dekadzie pojawiły się także doniesienia zdecydowanie przemawiające za możliwością wykorzystania komórek progenitorowych w leczeniu okulistycznym.

Department of Cell Biology,
The Scripps Research Institute
i Department of Ophthalmology,
Retina Service,
Scripps Clinic,
La Jolla,
Kalifornia,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Martin Friedlander,
The Scripps Research Institute,
10550 North Torres Pines Road,
MB28,
La Jolla,
CA 92037, USA;
e-mail: friedlan@scripps.edu

IOVS, Special Issue 2012, 53:2511-2515

Autor nie zgłasza potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.



Rycina. Komórki macierzyste układu krwiotwórczego Lin^- , pochodzące z zielonego białka fluorescencyjnego transgenicznych myszy (komórki żółte, strzałka), wybiórczo połączyły się z aktywowanymi astrocytami (komórki zielone) po wstrzyknięciu doszklistkowym u 3-dniowych myszy.

W badaniach tych opisano cztery podstawowe populacje komórek zawierające komórki progenitorowe, które w odpowiednich warunkach mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób siatkówki: 1) komórki macierzyste siatkówki (różnicujące się w fotoreceptory i inne neurony siatkówki), 2) komórki macierzyste Müllera/glejowe (różnicujące się w różne neurony siatkówki), 3) komórki macierzyste nabłonka barwnikowego siatkówki (różnicujące się w komórki nabłonka barwnikowego siatkówki, ale także, po odpowiedniej stymulacji, w fotoreceptory) oraz 4) śródbłonkowe komórki progenitorowe, które mogą budować naczynia siatkówki, a także powodują działanie neurotroficzne.

Komórki progenitorowe z dojrzałego szpiku kostnego

Komórki progenitorowe z dojrzałego szpiku kostnego różnicują się w śródbłonkowe komórki progenitorowe ukierunkowane w stronę astrocytów i zapewniające ochronę naczyniowo-neurotroficzną. Dojrzały szpik kostny jest bogatym źródłem komórek macierzystych i komórek progenitorowych układu krwiotwórczego [5-7]. Różnicują się one w różne linie komórkowe, w tym komórki mieloidalne i komórki śródbłonka. Pierwszą z populacji komórkowych zidentyfikowaną i wyodrębnioną ze szpiku kostnego myszy nazwano komórkami Lin^- (lineage-negative), w odróżnieniu od frakcji komórek macierzystych szpiku Lin^+ ,

biorąc pod uwagę zdolność komórek do różnicowania się w kierunku elementów morfotycznych krwi. Frakcję komórek macierzystych szpiku Lin^- opisano jako niejednorodną populację komórek progenitorowych, zawierającą komórki różnicujące się w komórki śródbłonka naczyń i tworzące naczynia krwionośne [8]. Komórki te są mobilizowane ze szpiku kostnego w odpowiedzi na pojawienie się różnych cząsteczek sygnałowych [9,10], a następnie wysyłane do miejsc, w których zachodzi angiogeneza na obszarach niedokrwienia na obwodzie [8], w mięśniu sercowym [11] lub doświadczalnie uszkodzonych gałkach ocznych [12]. Ta frakcja komórek macierzystych szpiku może różnicować się w wiele różnych linii komórkowych niebędących komórkami układu krwiotwórczego, takich jak komórki nerwowe, glejowe i mięśniowe [13,14]. Udowodniono, że komórki macierzyste szpiku zawierają pulę progenitorowych komórek śródbłonkowych, które mogą być włączane do naczyń krwionośnych siatkówki. Dokładne określenie pochodzenia tych komórek nadal budzi kontrowersje [15-18].

W 2004 r. wykazano, że pochodzące ze szpiku kostnego komórki różnicujące się do komórek śródbłonka wstrzyknięte bezpośrednio do ciała szklistego noworodków mysich kierują się w stronę aktywowanych astrocytów i są włączane do powstających naczyń krwionośnych (rycina). Zdolność kierowania się komórek ku astrocytom jest charakterystyczna zarówno dla angiogenezy rozwojowej (zarodkowej) siatkówki, jak i naprawy uszkodzonych naczyń krwionośnych siatkówki. Wstrzyknięcie komórek progenitorowych pochodzących ze szpiku kostnego do ciała szklistego myszy z dziedzicznym zwyrodnieniem siatkówki (np. myszy rd1 i rd10) całkowicie zapobiega zwyrodnieniu unaczynienia siatkówki obserwowanemu u takich myszy i chroni przed wystąpieniem zaburzeń funkcjonowania neuronów siatkówki [19]. Komórki progenitorowe można też wykorzystać do nasilenia ekspresji silnie angiostatycznego peptydu hamującego angiogenezę siatkówki [20]. Wykorzystanie komórek macierzystych w komórkowych systemach dostarczania leków umożliwia bardziej wybiórczą podaż leków i nasilenie ich działania przy zachowaniu fizjologicznych dawek.

Szpikowe komórki progenitorowe z dojrzałego szpiku kostnego

Najnowsze doniesienia potwierdzają słuszność założenia, zgodnie z którym komórki szpikowe są zaangażowane w regulowanie angiogenezy i neowaskularyzacji niezależnie od działania progenitorowych komórek śród-

blonka [21]. Wykazano zdolność komórek progenitorowych szpiku kostnego do regeneracji i utrzymywania czynności uszkodzonych przez niedokrwienie komórek śródbłonka w naczyniach kończyn [22]. W modelach mysich zapobiegały one wystąpieniu nieprawidłowości naczyniowych po uszkodzeniu niedokrwinnym: retinopatii wywołanej działaniem tlenu [21]. W modelu tym komórki subpopulacji Lin⁻, cechujące się silną ekspresją receptorów kwasu hialuronowego CD44, pobudzają naprawę zwężonych naczyń i zatrzymują neowaskularyzację wywołaną niedotlenieniem. Charakterystyczna morfologia tych komórek, ich umiejscowienie poza światłem naczyń krwionośnych i silna ekspresja swoistych markerów szpikowych sprawiają, że są one zaliczane do komórek mikrogleju. Mogą okazać się przydatne w leczeniu retinopatii niedokrwiennej [21].

Krew pępowinowa jako źródło komórek progenitorowych

Ludzka krew pępowinowa jest dobrze znanym źródłem komórek macierzystych układu krwiotwórczego wykorzystywanym do przeszczepów u osób dotkniętych chorobami tego układu lub chorobami genetycznymi [23,24]. Od czasu pierwszego przeszczepienia komórek wywodzących się z krwi pępowinowej w 1988 r. przeprowadzono wiele badań, mających na celu poznanie charakterystyki tych komórek progenitorowych. W porównaniu z komórkami pochodzącymi ze szpiku kostnego osoby dorosłej komórki progenitorowe uzyskiwane z krwi pępowinowej cechuje większa gęstość i większa zdolność do tworzenia kolonii krwiotwórczych oraz różnicowania do różnych linii komórek krwi. Wśród osób po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi pępowinowej rzadziej rozpoznaje się chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi, prawdopodobnie dzięki mniejszej immunogenności komórek krwi pępowinowej w porównaniu z komórkami szpiku.

Pochodzące z krwi pępowinowej komórki różniące się w komórki śródbłonka tworzą niejednorodną populację komórek z ekspresją antygenów CD34 i CD11b. W hodowli komórkowej wykazują zwiększoną ekspresję markerów śródbłonkowych, takich jak Tie-2 i Ang-1 [25,26]. Taki potencjał różnicowania pozwala komórkom macierzystym krążącym we krwi pępowinowej dojrzewać do komórek krwiotwórczych, a także odgrywać rolę w naprawie śródbłonka naczyniowego po urazie i zabiegu chirurgicznym. Zatem komórki pochodzące z krwi pępowinowej zdolne do regulowania kaskady stanu zapalnego i neowaskularyza-

cji po niedotlenieniu mogą się okazać przydatne w leczeniu chorób siatkówki, takich jak retinopatia wcześniaków i retinopatia cukrzycowa, w przebiegu których faza zwężenia naczyń poprzedza neowaskularyzację związaną z procesem zapalnym [27]. Krew pępowinowa jest znacznie łatwiej dostępna niż szpik kostny noworodka, ponadto cechuje się znacznie mniejszą immunokompetentnością niż krew obwodowa i szpik kostny osoby dorosłej, dzięki czemu staje się atrakcyjną metodą leczenia osób dotkniętych chorobami siatkówki.

W ostatnich latach udowodniono znaczenie krążących monocytów i makrofagów w neowaskularyzacji w przebiegu chorób o podłożu niedokrwinnym [28,29]. Krążące monocyty pochodzą z monoblastów, prekursorów komórek macierzystych układu krwiotwórczego w szpiku kostnym. Przenikają do tkanek, wzmagając angiogenezę towarzyszącą stanowi zapalnemu [30]. Zarówno monoblasty, jak i pochodzące z nich monocyty, przemieszczają się do obszarów niedokrwienia, gdzie różnicują się w makrofagi tkankowe, komórki dendrytyczne i mikroglej.

W tkankach występują dwie spolaryzowane populacje makrofagów: M1 i M2 [31,32]. Makrofagi M1 wykazują właściwości prozapalne i odpowiadają za fagocytozę. Natomiast populacja M2 moduluje odpowiedź zapalną oraz ułatwia angiogenezę i naprawę tkanek. W opublikowanych ostatnio doniesieniach potwierdzono, że większość monocytów krwi pępowinowej różnicuje się w kierunku makrofagów M2 o słabszych właściwościach prozapalnych, silniej aktywujących angiogenezę [33,34]. Takie osłabienie reakcji zapalnej można tłumaczyć niedojrzałością immunologiczną krwi pępowinowej i mniejszą aktywnością prozapalną monocytów. Komórki krwi pępowinowej mogą zatem być obiecującą alternatywą komórek macierzystych przeszczepianych osobom dotkniętym chorobami oczu, ponieważ sprzyjając budowie nowych naczyń, mogą osłabiać przebieg procesów zapalnych w retinopatiach niedokrwiniowych.

Zastosowanie technologii komórek macierzystych w leczeniu jaskry

Wydaje się, iż u podstaw jaskry leży zwyrodnienie co najmniej dwóch populacji komórek beleczkowania i komórek zwojowych siatkówki. Trwają intensywne prace nad potencjalnym zastosowaniem terapeutycznym komórek macierzystych beleczkowania. Od dawna wiadomo, że wystąpienie pierwotnej jaskry otwartego kąta wiąże się ze zmniejszeniem liczby komórek beleczkowania [35,36]. U takich chorych obserwuje się zwykle podwyższenie IOP,

które jest głównym czynnikiem ryzyka powstawania ubytków w polu widzenia i ślepoty z powodu zaniku komórek zwojowych i nerwu wzrokowego. Dokładna etiologia pierwotnej jaskry otwartego kąta pozostaje nieznana. Uważa się, że powoduje ją utrudnienie odpływu cieczy wodnistej w następstwie niewłaściwego funkcjonowania beleczkowania i kanału Schlemma [37]. Odkrycie populacji domniemanych progenitorowych komórek beleczkowania (zwanymi komórkami łączenia [insert] z powodu ich bliskości miejsca, w którym beleczkowanie łączy się z rogówką poniżej linii Schwalbe), dokonane przez Acotta i wsp. [38] oraz innych autorów [39,40] pozwala mieć nadzieję na możliwość wszczepiania tych komórek do tkanki beleczkowania oczu z jaskrą. Kilku zespołom badawczym udało się wyizolować z wolno pływających neurosfer ludzkich komórek beleczkowania potencjalne progenitorowe komórki beleczkowania. Stwierdzono jednak różnice fenotypowe między obu tymi rodzajami komórek [41,42]. Postępy w zastosowaniu tych komórek w praktyce klinicznej są jak dotąd niewielkie.

Postępujące uszkodzenie komórek zwojowych siatkówki prowadzi do powstawania ubytków w polu widzenia i ślepoty z powodu jaskry. Zastępowanie zniszczonych komórek zwojowych nowymi komórkami zarodkowymi lub indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami pochodzącymi z komórek macierzystych jest zachęcające, w rzeczywistości jednak realizacja tej koncepcji bywa niełatwa. Po śmierci komórki zwojowej i zwyrodnieniu jej aksonów mało prawdopodobne jest prawidłowe odtworzenie połączeń siatkówkowo-nakrywkowych. Rozsądniejsze wydaje się zapewnienie neuroprotekcji komórkom zwojowym, uszkodzanym przez podwyższone IOP często występujące w przebiegu jaskry, zanim zostaną one ostatecznie zniszczone. Ukierunkowanie autologicznych populacji komórek progenitorowych szpiku w stronę aktywnych komórek gębowych warstwy włókien nerwowych siatkówki może zapewnić naprawę towarzyszących komórek zwojowych siatkówki. Słuszność tej hipotezy łatwo zbadać na zwierzęcych modelach zwyrodnienia komórek zwojowych siatkówki [43]. Alternatywą może być wytworzenie autologicznych przeszczepów komórek beleczkowania, mikrogleju lub komórek zwojowych z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych w sposób podobny do stosowanego w celu otrzymania komórek warstwy barwnikowej siatkówki [44]. Takie postępowanie należałoby zastosować możliwie wcześniej, zanim połączenia komórek zwojowych z korą mózgową zostaną utracone. Rzeczywista wymiana komórek, zwiększenie ich liczby lub wsparcie troficzne mogą przynieść korzyść terapeutyczną.

Nadciśnienie oczne i jaskra niskiego ciśnienia: tajemnica wyleczenia jaskry?

Dobrze wiadomo, że u niektórych chorych z podwyższonym IOP nie rozwija się neuropatia jaskrowa (nadciśnienie oczne). Są również chorzy z postępującą neuropatią jaskrową i rozszerzającymi się ubytkami w polu widzenia mimo braku wzrostu IOP (jaskra normalnego ciśnienia). Kluczem do zrozumienia jaskry mogłoby być przeanalizowanie tych chorych i ustalenie, czy można wyodrębnić czynniki odpowiadające za zwiększone ryzyko upośledzenia widzenia u chorych na jaskrę normalnego ciśnienia lub czynniki chroniące przed uszkodzeniem jaskrowym chorych z nadciśnieniem ocznym. Kluczem do zrozumienia podatności różnych grup chorych na uszkodzenie jaskrowe mogłyby być wyniki badania poszczególnych tkanek oka bezpośrednio dotkniętych chorobą (np. komórek zwojowych siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego/blaszki sitowej oraz beleczkowania). Jeśli natomiast w powstawaniu jaskry uczestniczą procesy immunologiczne, korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze pozwoliłaby ujawnić analiza komórek krążących układu odpornościowego (np. monocytów, komórek dendrytycznych). Coraz lepiej zdajemy sobie sprawę ze znaczenia interakcji między komórkami układu odpornościowego krążącymi we krwi a zmianami w unaczynieniu i unerwieniu obserwowanymi w przebiegu naczyniowych i zwyrodnieniowych chorób siatkówki. Niewykluczone, że krążące we krwi komórki układu odpornościowego modulują reakcję komórek nerwowych na zmiany IOP. Mogą na przykład zapewniać neurotroficzną ochronę w warunkach stresu biologicznego w przebiegu jaskry, podobnie do zjawisk zachodzących w niedokrwiennej siatkówce [45].

Ostatnio coraz większą uwagę przywiązuje się do analiz transkryptomicznych i metabolomicznych. Mogą one ułatwić wskazanie czynników nasilających lub łagodzących odpowiedź na czynniki ryzyka rozwoju jaskry. Bardzo dokładna analiza ekspresji genów jest możliwa dzięki zastosowaniu zoptymalizowanego ilościowego systemu reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym, mierzonego dzięki replikacyjnym współczynnikom zmienności i dopasowanego wzmocnienia współczynników dla zestawów primer/próbka. Zaprojektowanie swoistych markerów biologicznych transkryptu RNA pozwoliłoby na analizowanie tkanek pochodzących od chorych na jaskrę w różnych stadiach jej zaawansowania, a także u chorych z nadciśnieniem ocznym, u których nie doszło do uszkodzenia jaskrowego. Wykorzystanie tej technologii do analizy tkanek pochodzących z modeli zwierzęcych dostarczy-

łoby wielu informacji. Analiza metabolomiczna pozwala zmierzyć stężenia różnych metabolitów w cieczy wodnistej, cieple szklistym i siatkówce chorych na jaskrę, z nadciśnieniem ocznym oraz chorych na jaskrę bez współistniejącego nadciśnienia ocznego. W ośrodku, w którym pracuje autor artykułu, zastosowanie tej metody ułatwiło zrozumienie mechanizmów powstawania zaburzeń naczyniowych w następstwie stresu wywołanego niedotlenieniem, a także wyłonienie czynników mogących pośredniczyć w progenitorowej ochronie komórkowej [46].

Podsumowanie

Mimo znacznego postępu w rozwoju farmakologicznego i chirurgicznego leczenia chorych na jaskrę ułatwiającego obniżenie wartości IOP ślepotą spowodowaną jaskrą pozostaje ważnym problemem współczesnej okulistyki. Najnowsze osiągnięcia w terapii komórkami progenitorowymi i macierzystymi umożliwiają zastępowanie komórek uszkodzonych w przebiegu jaskry. Opcjami terapeutycznymi mogą się również stać komórkowe metody dostarczania leków i parakryjna ochrona troficzna. Coraz lepsze poznawanie molekularnych mechanizmów leżących u podstaw jaskry i odpowiedzi komórkowej na zmiany IOP pozwoli na wdrażanie zdobyczy biologii komórek macierzystych i biologii molekularnej do leczenia osób zagrożonych ślepotą.

Podziękowania

Autor dziękuje wielu wybitnym młodym (i starszym) naukowcom, prowadzącym przez lata badania, na które mógł się powołać.

Praca wspierana przez National Eye Institute, National Institutes of Health, MacTel and V. Kann Rasmussen Foundations oraz California Institute for Regenerative Medicine.

Copyright 2012 The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Inc. All rights reserved. Reprinted from *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Special Issue 2012, Vol. 53, No 5. Martin Friedlander *Advances in Treatment and Management: Immunologic and Cell-Based Regenerative Therapies*.

Piśmiennictwo

- McKay RD. Stem cell biology and neurodegenerative disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359:851–856.
- Asakura A. Stem cells in adult skeletal muscle. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13:123–128.
- Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003;9:702–712.
- Yamashita JK. Differentiation and diversification of vascular cells from embryonic stem cells. *Int J Hematol* 2004;80:1–6.
- Charwat S, Gyongyosi M, Lang I, et al. Role of adult bone marrow stem cells in the repair of ischemic myocardium: current state of the art. *Exp Hematol* 2008;36:672–680.
- Petursson SR, Chervenick PA. Comparative effects of thrombopoietic-stimulatory factor and spleen cell-conditioned medium on megakaryocytopoiesis in a short-term bone marrow liquid culture system. *Exp Hematol* 1988;16:660–666.
- Haspel RL, Miller KB. Hematopoietic stem cells: source matters. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008;3:229–236.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964–967.
- Gill M, Dias S, Hattori K, et al. Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2(+)AC133(+) endothelial precursor cells. *Circ Res* 2001;88:167–174.
- Kalka C, Tehrani H, Lundenberg B, et al. VEGF gene transfer mobilizes endothelial progenitor cells in patients with inoperable coronary disease. *Ann Thorac Surg* 2000;70:829–834.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430–436.
- Grant MB, May WS, Caballero S, et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med* 2002;8:607–612.
- Blau H, Brazelton T, Keshet G, Rossi F. Something in the eye of the beholder. *Science* 2002;298:361–363.
- Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Gene Ther* 2002;9:754–758.
- Barber CL, Iruela-Arispe ML. The ever-elusive endothelial progenitor cell: identities, functions and clinical implications. *Pediatr Res* 2006;59:26R–32R.
- Grant MB, Caballero S, Brown GA, et al. The contribution of adult hematopoietic stem cells to retinal neovascularization. *Adv Exp Med Biol* 2003;522:37–45.
- Espinosa-Heidmann DG, Caicedo A, Hernandez EP, Csaky KG, Cousins SW. Bone marrow-derived progenitor cells contribute to experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4914–4919.
- Sengupta N, Caballero S, Mames RN, Butler JM, Scott EW, Grant MB. The role of adult bone marrow-derived stem cells in choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4908–4913.
- Otani A, Dorrell MI, Kinder K, et al. Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells. *J Clin Invest* 2004;114:765–774.
- Otani A, Kinder K, Ewalt K, Otero FJ, Schimmel P, Friedlander M. Bone marrow-derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or inhibit retinal angiogenesis. *Nat Med* 2002;8:1004–1010.
- Ritter MR, Banin E, Moreno SK, Aguilar E, Dorrell MI, Friedlander M. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. *J Clin Invest* 2006;116:3266–3276.
- Higashi Y, Kimura M, Hara K, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circulation* 2004;109:1215–1218.
- Urashima M, Hoshi Y, Shishikura A, et al. Umbilical cord blood as a rich source of immature hematopoietic stem cells. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:649–655.
- Harris DT, Rogers I. Umbilical cord blood: a unique source of pluripotent stem cells for regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007;2:301–309.

- 25 Hildbrand P, Cirulli V, Prinsen RC, et al. The role of angiopoietins in the development of endothelial cells from cord blood CD34 progenitors. *Blood* 2004;104:2010–2019.
- 26 Crisa L, Cirulli V, Smith KA, Ellisman MH, Torbett BE, Salomon DR. Human cord blood progenitors sustain thymic T-cell development and a novel form of angiogenesis. *Blood* 1999;94:3928–3940.
- 27 Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10:133–140.
- 28 Hoefler IE, Grundmann S, van Royen N, et al. Leukocyte subpopulations and arteriogenesis: specific role of monocytes, lymphocytes and granulocytes. *Atherosclerosis* 2005;181:285–293.
- 29 Schrufer R, Lutze N, Schymeinsky J, Walzog B. Human neutrophils promote angiogenesis by a paracrine feedforward mechanism involving endothelial interleukin-8. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1186–H1192.
- 30 Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6:283–287.
- 31 Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002;23:549–555.
- 32 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004;25:677–686.
- 33 Brichard B, Varis I, Latimne D, et al. Intracellular cytokine profile of cord and adult blood monocytes. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1081–1086.
- 34 Gustafsson C, Mjosberg J, Matussek A, et al. Gene expression profiling of human decidual macrophages: evidence for immunosuppressive phenotype. *PLoS One* 2008;3:e2078.
- 35 Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology* 1984;91:564–579.
- 36 Liton PB, Challa P, Stinnett S, Luna C, Epstein DL, Gonzalez P. Cellular senescence in the glaucomatous outflow pathway. *Exp Gerontol* 2005;40:745–748.
- 37 Moses RA. The effect of intraocular pressure on resistance to outflow. *Surv Ophthalmol* 1977;22:88–100.
- 38 Acott TS, Samples JR, Bradley JM, Bacon DR, Bylisma SS, Van Buskirk EM. Trabecular repopulation by anterior trabecular meshwork cells after laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 1989;107:1–6.
- 39 Alexander RA, Grierson I. Morphological effects of argon laser trabeculoplasty upon the glaucomatous human meshwork. *Eye (Lond)* 1989;3:719–726.
- 40 Alexander RA, Grierson I, Church WH. The effect of argon laser trabeculoplasty upon the normal human trabecular meshwork. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;27:72–77.
- 41 Chipperfield H, Cool SM, Bedi K, Nurcombe V. Adult CNS explants as a source of neural progenitors. *Brain Res Brain Res Protoc* 2005;14:146–153.
- 42 Moe MC, Varghese M, Danilov AI, et al. Multipotent progenitor cells from the adult human brain: neurophysiological differentiation to mature neurons. *Brain* 2005;128:2189–2199.
- 43 Shepard AR, Millar JC, Pang IH, Jacobson N, Wang WH, Clark AF. Adenoviral gene transfer of active human transforming growth factor-2 elevates intraocular pressure and reduces outflow facility in rodent eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2067–2076.
- 44 Krohne TU, Westenskow PD, Lehmann M, et al. Generation of retinal pigment epithelial cells from small molecules and OCT4 reprogrammed human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Trans Med* 2012; 1:96–109.
- 45 Dorrell MI, Aguilar E, Jacobson R, et al. Antioxidant or neurotrophic factor treatment preserves function in a mouse model of neovascularization-associated oxidative stress. *J Clin Invest* 2009;119(3):611–623.
- 46 Marchetti V, Yanes O, Aguilar E, et al. Differential macrophage polarization promotes tissue remodeling and repair in a model of ischemic retinopathy. *Sci Rep* 2011;1:76.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.
Marta Misiuk-Hojto
Katedra i Klinika Okulistyki,
Akademia Medyczna
we Wrocławiu

TERAPIA KOMÓRKAMI MACIERZYSTYMI TO POJĘCIE stosunkowo nowe we współczesnej medycynie. Okulistyka do tej pory niewiele korzysta z dobrodziejstw tej nowatorskiej metody, choć powstaje coraz więcej artykułów naukowych świadczących o jej potencjalnej użyteczności, m.in. w leczeniu chorych na zaawansowaną postać jaskry. Artykuł prof. Friedlandera przybliżył temat metod terapeutycznych z dziedziny biologii ko-

mórki, stwarzając nadzieję na ich użycie także w leczeniu okulistycznym. Podstawowymi terminami, istotnymi dla pełnego zrozumienia tego trudnego tematu są definicje komórek macierzystych i progenitorowych.

Komórki macierzyste to niezróżnicowane komórki zdolne do samoodtworzenia i wielokrotnych podziałów bez różnicowania i starzenia się, a także do tworzenia w pełni zróżnicowanych komórek potomnych. Istnieją dwie główne odmiany komórek macierzystych – embryonalne (z węzła zarodkowego blastocysty) i somatyczne (z tkanek dojrzałego organizmu, m.in. szpiku kostnego i krwi pępowinowej). Komórki progenitorowe pochodzą z komórek macierzystych i charakteryzują się dużym potencjałem mitotycznym oraz zdolnością do różnicowania się w ściśle określony typ komórek.

Udowodniono, że komórki progenitorowe w odpowiednich warunkach mogą różnicować się w komórki

siatkówki, takie jak fotoreceptory i inne neurony, komórki nabłonka barwnikowego oraz komórki śródbłonka naczyń siatkówki. Wylania się zatem możliwość zastępowania uszkodzonych komórek siatkówki, co może stać się przełomowym odkryciem w leczeniu jaskry oraz innych chorób siatkówki. Komórki progenitorowe różnicujące się do komórek śródbłonka wstrzykiwane doszklistkowo mysim noworodkom z genetycznie uwarunkowanym zwyrodnieniem siatkówki całkowicie zapobiegały wystąpieniu degeneracji naczyń siatkówki.

Prowadzone obecnie badania nad komórkami macierzystymi beleczkowania pozwalają mieć nadzieję na po-

wstanie możliwości wszczepiania ich do beleczkowania oczu chorych na jaskrę, zapewniając remodelację w jego zakresie i poprawę dynamiki przesączania. Drugą linią terapeutyczną w jaskrze mogą się stać autologiczne komórki progenitorowe szpiku. Występując w roli autoprzyszczepu, wstrzykiwane do komory ciała szklistego, mogą być pomocne w zapewnieniu neuroprotekcji i naprawy komórek zwojowych siatkówki.

Biologia komórek macierzystych stwarza nowe możliwości terapeutyczne, z których, miejmy nadzieję, już niedługo będą mogli korzystać nasi chorzy, ocaleni przed całkowitą utratą wzroku dzięki postępowi medycyny.