

Mechanismus léčby kmenovými buňkami

Bylo popsáno několik teorií ohledně mechanismu kmenových buněk při léčbě CLTI. Ashara et al. poukázal na to, že při ACT s využitím BMMNC a PBMNC mají CD34+ buňky v periferní krvi schopnost diferenciaci na endoteliální buňky (33). Jiné studie tuto teorii nepotvrdily, proto zůstává stále kontroverzní (34, 35). Dále bylo publikováno, že neovaskularizace může být dosažena díky diferenciaci pericytů, které mají nezastupitelnou roli ve stabilizaci cévních stěn a taky regulují proliferaci endotelových buněk kapilár (36). Tento mechanismus účinku se zatím jeví jako pravděpodobný. Z toho vyplývá, že BMMNC nebo PBMNC nestimulují vaskulární růst skrze jejich inkorporaci do cévních stěn, ale fungují spíše jako podpůrné buňky. Kromě toho BMMNC i PBMNC mají schopnost sekrece pro-angiogenních faktorů, jako vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), fibroblastový růstový faktor (bFGF), růstový faktor hepatocytů (HGF) a angiopoetin-1. Tímto parakrinním účinkem dále přispívají k podpoře neovaskularizace (9).

U MSC byly popsány tři mechanismy neovaskularizace, a to parakrinní aktivita, ke které se radí i jejich imunomodulační účinek, dále přímá diferenciaci a mitochondriální transfer. Detailněji jsou mechanismy popsány na obrázku 1 (21).

Realizace ACT a možnosti jejich podání

Na našem pracovišti Centra diabetologie IKEM pro ACT využíváme BMMNC, které získáváme od pacienta punkcí kostní dřeně z kosti kyčelní ve sterilním prostředí operačního sálu. Výkon se provádí preferenčně v epidurální nebo spinální anestezii, ale je možný i v celkové anestezii. Kostní dřeň se nabírá do stříkaček, ve kterých je přítomen antikoagulant. V odběrovém vaku je následně přenesena do laboratoře, kde se odehrává izolace kmenových buněk. Zpracovanou kostní dřeň s kmenovými buňkami pak chirurg na operačním sále aplikuje stříkačkou pacientovi hluboce intramuskulárně do blízkosti obturovaných cévních kmenů.

Aplikace se provádí v sérii 40–60 vpichů distálně od kolenního kloubu, tedy do obou hlav musculus gastrocnemius, musculus soleus, musculus fibularis a tibialis anterior. Na noze pak do krátkých extenzorů na dorzu nohy a do svalů planty. Pokud je přítomen defekt, tak také do okrajů defektu. Proces ACT s využitím nebo potenciálně zvažovanými buňkami je znázorněn na obrázku 2.

Způsoby aplikace kmenových buněk

Již několik studií porovnávalo různé způsoby podání kmenových buněk. Dodnes neexistuje jednotný názor, jestli je některý způsob efektivnější. Výhodou intramuskulárního podání je možnost vpravit buňky přímo do místa defektu, přičemž se stimuluje i parakrinní aktivita a uvolní se angiogenní cytokiny, jako dříve zmíněné VEGF, bFGF, placentární růstový faktor (PIGF) a (MCP-1) (21). Studie publikovaná Dongem et al. dokonce prokázala signifikantně zvýšené hodnoty ABI a $TcPO_2$ po podání MSC intramuskulárně. U intraarteriálního podání byly popsány horší výsledky u sledovaných parametrů (37). Na druhou stranu studie publikované Klepance et al. neprokázala signifikantní rozdíl v zachování končetiny a hojení defektů mezi intramuskulárním a intraarteriálním podáním kmenových buněk (38). Celkově je nevýhodou lokálního podání KB jejich častá apoptóza. Méně časté je systémové podání kmenových buněk. U intravenózního systémového podání dochází k signifikantnímu efektu prvního přechodu plícemi, kde část buněk zůstává, a proto je potřebná dávka aplikovaných buněk, aby se co největší množství dostalo k místu ischemie. Možností, jak se tomuto efektu vyhnout, je intraarteriální systémové podání, které je pro aplikaci mnohem náročnější (21).

Možnost kombinované terapie ACT a HBOT

Jak bylo výše zmíněno, HBOT je jednou z možných postupů u no-option pacientů s CLTI. Další vystávající otázkou je využití HBOT v kombinaci

Obr. 1. Mechanismy účinku mezenchymálních kmenových buněk (MSC) v rámci autologní terapie kmenovými buňkami (21)



IGF-1 – inzulin podobný růstový faktor 1; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor; bFGF – fibroblastový růstový faktor; TGFβ – transformující růstový faktor; vWF – von Willebrandův faktor; CD – the cluster of differentiation; SDF-1 – chemokínový faktor-1 odvozený od stromálních buněk; ANG-1 – angiopoetin-1; EPO – erythropoetin; PDGF – destičkový růstový faktor; PIGF – placentární růstový faktor; IL – interleukin; HGF – růstový faktor hepatocytů; EGF – epidermální růstový faktor; MCP-1 – monocytární chemotaktický protein-1; M-CSF – kolonie stimulující faktor makrofágů; IL-1ra – antagonist receptoru pro IL-1; MIP-1α – makrofágový zánětlivý protein-1 alpha; MIP-1β – makrofágový zánětlivý protein-1 beta