

dr n. farm. Sławomir Wilczyński

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych Wydziału Farmaceutycznego z OML
w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Barbara Błońska-Fajfrowska

Zastosowanie komórek macierzystych izolowanych z tkanki tłuszczowej w leczeniu blizn

Gojenie rany jest skomplikowanym i wieloetapowym procesem obejmującym trzy główne fazy: zapalną, proliferacyjną i remodelingu^[1,2]. Blizna powstaje w wyniku zastępowania normalnych tkanek przez tkankę bliznowatą, która jest zbudowana z elementów macierzy zewnątrzkomórkowej^[2]. Bardzo ważnym aspektem gojenia jest zachowanie równowagi pomiędzy syntezą i degradacją kolagenu^[2]. Przedłużająca się faza zapalna często prowadzi do nadmiernej aktywności fibrocytów produkujących tkankę łączną, co z kolei przyczynia się do powstawania blizny^[3].

Na poziomie molekularnym za powstawanie blizny odpowiedzialna jest hipoksja, która generuje stres oksydacyjny, co z kolei aktywuje transformujący czynnik wzrostu (TGF- β 1)^[4]. TGF- β 1 hamuje działanie metaloproteinaz, co zaburza równowagę między degradacją a syntezą kolagenu^[5].

Literatura naukowa definiuje wiele typów blizn – najczęściej występują blizny hipertroficzne i keloidy^[3]. Zasadnicza różnica pomiędzy keloidem a blizną hipertroficzną polega na wielkości obejmowanego obszaru: przy bliznie hipertroficznej objęty jest tylko obszar tkanki, który uległ traumatyzacji,

natomiast w przypadku keloidu blizna przerasta poza obszar skóry uszkodzonej^[6].

Blizny mogą oddziaływać na pacjenta na kilku płaszczyznach: fizjologicznej (np. ograniczając ruchomość w stawach), estetycznej oraz psychologicznej^[7]. Poprawa wyglądu blizny, zwłaszcza w eksponowanych lokalizacjach takich jak twarz lub dłonie, ma ogromny wpływ na poprawę jakości życia pacjentów^[8]. Szacuje się, że blizny posiada od 4,5% do 16% populacji ogólnej^[9].

Obecnie do terapii blizn wykorzystuje się najczęściej doogniskowe iniekcje glikokortykosteroidów^[10], krioterapię^[11], promie-

niowanie laserowe^[12], fluorouracyl^[13], a także interwencje chirurgiczne, toksynę botulinową, promieniowanie jonizujące oraz werypamil^[14]. Żadna z tych metod nie jest w stanie całkowicie usunąć blizny, więc wciąż poszukuje się nowych metod terapii blizn oraz metod prewencji ich powstawania, które cechowałyby się wysoką skutecznością, niską inwazyjnością i akceptowalnymi kosztami.

Jedną z najbardziej perspektywicznych metod stosowanych w prewencji i leczeniu blizn, która znajduje szerokie odzwierciedlenie w literaturze naukowej, jest terapia z wykorzystaniem komórek macierzystych izolowanych z tkanki tłuszczowej.

Komórki macierzyste izolowane z tkanki tłuszczowej (KMIzTT) zostały odkryte ponad 40 lat temu i zapoczątkowały nową erę w terapii. Co ważne, obecna epidemia otyłości zapewnia dużą ilość materiału, z którego można pozyskać KMIzTT, a coraz doskonalsze procedury w zakresie pozyskiwania KMIzTT powodują, że jest to metoda bezpieczna i coraz tańsza.

KMIzTT są autologiczne, nieimmunogenne oraz stosunkowo łatwe do aplikacji^[15]. Ich skuteczność została potwierdzona wieloma eksperymentami klinicznymi zarówno na modelu zwierzęcym, jak i ludzkim. Qi Zhang (Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 639 Zhi-Zao-Ju Road, Shanghai 200011, Chiny) i wsp.^[16] wykazali skuteczność KMIzTT w terapii blizn hipertroficzych na modelu zwierzęcym. Traumatyzowano skórę królików w okolicy obu uszu, a następnie do jednego ucha podawano KMIzTT. Blizna w okolicy ucha, gdzie były podawane KMIzTT, była o ponad 44% mniej wyniosła niż blizna powstająca bez udziału KMIzTT. Jednocześnie zaobserwowano, że w badaniach histopatologicznych tkanka łączna w bliźnie podda-

wanej terapii KMIzTT miała zdecydowanie bardziej regularną strukturę, co przekładało się nie tylko na mniejszą wyniosłość blizny, ale również na jej większą elastyczność i wytrzymałość^[16].

Z kolei w innych badaniach^[17] wykazano, że iniekcja KMIzTT w okolicę rany moduluje mikrośrodowisko rany, wpływając na potencjał oksydo-redukcyjny oraz syntezę białek szoku termicznego.

KMIzTT mają również duży wpływ na czas przeżycia transplantatów tkanki tłuszczowej. W badaniach Hitomi Eto (Department of Plastic Surgery, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-8655, Japonia) i wsp. wykazano, że średni czas wynosi 1 dzień, natomiast komórki znajdujące się w pobliżu KMIzTT (w odległości do 300 μm) mają zdecydowanie większą żywotność^[18].

W badaniach Yan Li (Department of Burns and Cutaneous Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, 127 West Chang-le Road, Xi'an, 710032 Chiny) i wsp.^[19], prowadzonych *in vivo* i *in vitro*, wykazano, że KMIzTT zmniejszają ekspresję kolagenu I, kolagenu III oraz aktywny mięśni gładkich (ang. α -smooth muscle actin, α -SMA). Przekładało się to na szybszy proces gojenia rany oraz zdecydowaną poprawę parametrów morfometrycznych blizny (mniejsza wyniosłość, mniej depozytów kolagenowych).

Podobne efekty uzyskano, stosując KMIzTT w terapii ran powstałych po powikłaniach związanych z podawaniem wypełniaczy^[20]. Badania prowadzone na grupie 12 pacjentów z ranami powstałymi jako powikłanie po implantacji wypełniaczy wskazują, że średni czas gojenia takich ran jest zdecydowanie krótszy po aplikacji KMIzTT. Jednocześnie KMIzTT zmniejsza ryzyko nekrozy oraz zdecydowanie poprawia parametry blizny po zagojeniu rany^[20].

Podsumowując, KMIzTT stają się jedną z najbardziej obiecujących terapii sosownych w redukcji blizn. Sugeruje się użycie KMIzTT nie tylko w obrębie skóry, ale również w obrębie innych organów i tkanek podlegających procesowi bliznowacenia, w szczególności serca, płuc czy nerek^[21]. Aby w pełni wykorzystać potencjał KMIzTT, konieczne są dodatkowe badania molekularne, które pozwolą zbadać ich mechanizmy działania. Przyczyni się to do opracowania nowych, kolejnych procedur leczniczych oraz zoptymalizowania tych już znanych i stosowanych z wykorzystaniem KMIzTT.

Piśmiennictwo:

- Trace AP, Enos CW, Mantel A, Harvey VM. Keloids and Hypertrophic Scars: A Spectrum of Clinical Challenges. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Jun;17(3):201-23.
- Lian N, Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother*. 2016 Dec;84:42-50.
- Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN. Keloid or hypertrophic scar: the controversy: review of the literature. *Ann Plast Surg*. 2005 Jun;54(6):676-80.
- Lian N, Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother*. 2016 Dec;84:42-50.
- Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013 Jun;2(5):215-224.
- Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatol Surg*. 2013 Dec;39(12):1745-57.
- Toll EC, Loizou P, Davis CR, Porter GC, Pothier DD. Scars and satisfaction: do smaller scars improve patient-reported outcome? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jan;269(1):309-13.
- Brown BC, McKenna SP, Siddhi K, McGrouther DA, Bayat A. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008 Sep;61(9):1049-58.
- Burd A. Keloid epidemiology: population based studies needed. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(1):105.
- Khan MA, Bashir MM, Khan FA. Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J Pak Med Assoc*. 2014 Sep;64(9):1003-7.
- van Leeuwen MC, van der Wal MB, Bulstra AE, Galindo-Garre F, Molier J, van Zuijlen PP, van Leeuwen PA, Niessen FB. Intralesional cryotherapy for treatment of keloid scars: a prospective study. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Feb;135(2):580-9.
- You HJ, Kim DW, Yoon ES, Park SH. Comparison of four different lasers for acne scars: Resurfacing and fractional lasers. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Apr;69(4):e87-95.
- Haurani MJ, Foreman K, Yang JJ, Siddiqui A. 5-Fluorouracil treatment of problematic scars. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Jan;123(1):139-48.
- Abdel Hay R, Shalaby K, Zaher H, Hafez V, Chi CC, Dimitri S, Nabhan AF, Layton AM. Interventions for acne scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 3;4:CD011946.
- Gupta MK, Ajay AK. Fat on sale: role of adipose-derived stem cells as anti-fibrosis agent in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Dec 1;6:233.
- Zhang Q, Liu LN, Yong Q, Deng JC, Cao WG. Intralesional injection of adipose-derived stem cells reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Aug 18;6:145.
- Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007 May 11;100(9):1249-60.
- Eto H, Kato H, Suga H, Aoi N, Doi K, Kuno S, Yoshimura K. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast Reconstr Surg*. 2012 May;129(5):1081-92.
- Li Y, Zhang W, Gao J, Liu J, Wang H, Li J, Yang X, He T, Guan H, Zheng Z, Han S, Dong M, Han J, Shi J, Hu D. Adipose tissue-derived stem cells suppress hypertrophic scar fibrosis via the p38/MAPK signaling pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Aug 2;7(1):102.
- Kim JH, Park SH, Lee BH, Jeong HS, Yang HJ, Suh IS. Early Intervention with Highly Condensed Adipose-Derived Stem Cells for Complicated Wounds Following Filler Injections. *Aesthetic Plast Surg*. 2016 Jun;40(3):428-34.
- Li Q, Zhang C, Fu X. Will stem cells bring hope to pathological skin scar treatment? *Cytotherapy*. 2016 Aug;18(8):943-56.