

Βλαστικά κύτταρα και ο ρόλος τους στην επανόρθωση των πνευμονικών βλαβών

Isabel P Neuringer and Scott H Randell
Respiratory Research 2004; 5:6 doi:10.1186/1465-9921-5-6

Απόδοση στα ελληνικά: ΤΑΣΙΟΥΔΗΣ ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ
Πνευμονολόγος, Κ.Α.Α. ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια, χωρίς προηγούμενο, αύξηση του ενδιαφέροντος όσον αφορά στο ρόλο των βλαστικών κυττάρων στην «αναγεννητική» ιατρική (ή ιατρική της αναδόμησης). Επιπλέον, έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας των βλαστικών κυττάρων, αν και αρκετές φορές τα συμπεράσματα είναι αντιφατικά. Τα κύτταρα αυτά πιθανόν κατέχουν θέση κλειδί στη διαδικασία της αναγέννησης και αποκατάστασης της λειτουργικότητας των ιστών του πνεύμονα μετά από κάποια βλάβη. Τα βλαστικά κύτταρα του πνεύμονα παραμένουν ακόμη και σήμερα ένα ανεξερεύνητο πεδίο, μια terra incognita, συγκρινόμενα με άλλα όργανα και συστήματα. Αυτό οφείλεται στον εξαιρετικά χαμηλό ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού in vivo, στην πολυπλοκότητα των κυττάρων και της αρχιτεκτονικής του αναπνευστικού, καθώς και στην έλλειψη επαρκών ερευνητικών δεδομένων. Το παρόν άρθρο επιχειρεί μια περιληπτική εξερεύνηση των θεμελιωδών αρχών της βιολογίας των βλαστικών κυττάρων και ασχολείται με την πρόοδο που έχει γίνει στον τομέα αυτό σε σχέση με τους πνεύμονες. Δείχνει τον τρόπο με τον οποίο τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να εμπλακούν στην παθοφυσιολογία πνευμονικών νοσημάτων και τονίζει τις νέες προκλήσεις που διαφαίνονται στον τομέα της θεραπείας μέσω βλαστικών κυττάρων.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με την Ελληνική Μυθολογία, ο αθάνατος Προμηθέας έκλεψε τη φωτιά από τους Θεούς του Ολύμπου και τη δώρισε στην ανθρωπότητα. Η τιμωρία που του επιβλήθηκε ήταν να μείνει αλυσοδεμένος σ' ένα βράχο, όπου ένας αετός σταλμένος από τους Θεούς του έτρωγε το συκώτι επί 30.000 χρόνια. Ο αετός κατανάλωνε μόνο όσο μπορούσε να αναγεννηθεί. Με τον τρόπο αυτό, το μαρτύριο του Προμηθέα δεν είχε τέλος. Υπάρχουν αμφιβολίες για το εάν ο αετός κατανάλωνε το συκώτι του ή την καρδιά του, αλλά τι θα γινόταν αν έδειχνε προτίμηση στους πνεύμονες; Και ποια θα ήταν η μοίρα του Προμηθέα αν ήταν ένας κοινός θνητός;

Όπως ο Προμηθέας και ο αετός, έτσι και ο πνεύμονας είναι εκτεθειμένος στις δυνητικά βλαπτικές επιδράσεις του περιβάλλοντος, όπως είναι οι οξειδωτικοί παράγοντες και τα πρωτεολυτικά ένζυμα. Πιθανότατα, η καθημερινή βλαπτική επίδραση των παραγόντων αυτών πάνω σε δομικά στοιχεία του πνεύμονα, όπως η ελαστίνη και το κολλαγόνο, συμβάλλει στη μοιραία έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου, σε φυσιολογικές συνθήκες. Τα οξέα και χρόνια νοσήματα του πνεύμονα ή η θεραπεία αυτών με τη χορήγηση οξυγόνου και αερισμού θετικής πίεσης, μπορεί να οδηγήσουν στην υπέρ-

βαση των δυνατοτήτων του οργάνου για φυσιολογική αναδόμηση, οδηγώντας το σε χαρακτηριστικές παθολογικές εκδηλώσεις, όπως η καταστροφή ιστού ή η δημιουργία ινωτικού – ουλώδους ιστού. Όμως τι είναι αυτό που οριοθετεί την επανορθωτική ικανότητα των πνευμόνων;

Ένας παράγοντας σίγουρα είναι η ικανότητα των βλαστικών κυττάρων να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται, με σκοπό την αντικατάσταση των κατεστραμμένων κυττάρων και ιστών. Όπως θα δούμε και παρακάτω, η παραδοσιακή άποψη υποστηρίζει ότι κατά την ανάπτυξη του οργανισμού, οι αυτοανανεούμενοι ιστοί είναι εμποτισμένοι με έμφυτα – ιστοεξειδικευμένα βλαστικά κύτταρα, τα οποία αποκαλούνται «ώριμα σωματικά βλαστοκύτταρα».

Πρόσφατα όμως προέκυψαν νέα στοιχεία, τα οποία δείχνουν ότι τα βλαστικά κύτταρα ενός ιστού μπορεί να αποτελέσουν πρόδρομα κύτταρα για την παραγωγή κυττάρων τυπικών για άλλα όργανα. Με τον τρόπο αυτό, κυκλοφορούντα κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών, μπορούν να ενισχύσουν τα έμφυτα βλαστοκύτταρα.

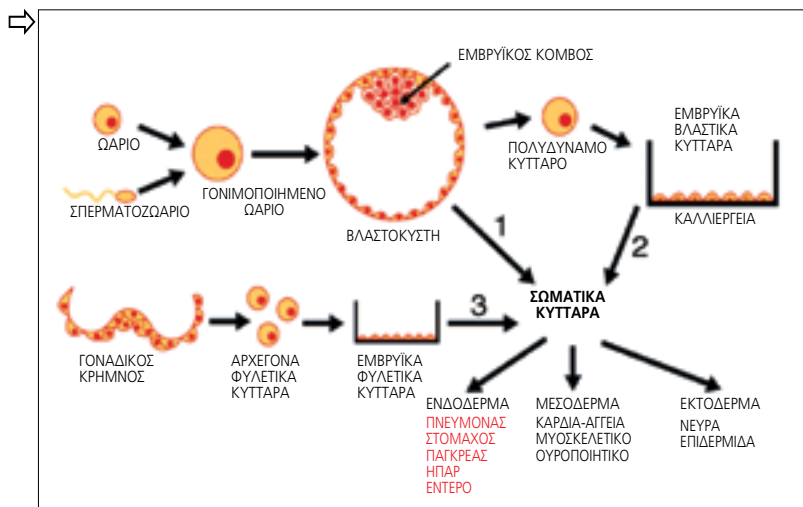
Υπάρχει τέλος η ελπίδα ότι εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα, εμβρυϊκά σπερματικά ή ακόμη και ώριμα σωματικά βλαστικά κύτταρα μπορούν με την κατάλληλη επεξεργασία να αποτελέσουν μια ανεξάντλητη πηγή κυττάρων στην κατεύθυνση της όργανο-ή ιστικής ανάκτησης μετά από κάποια βλάβη.

Ακολουθεί μια σύντομη αναφορά στη βιολογία των βλαστικών κυττάρων, επικεντρωμένη σε πρόσφατα ευρήματα αναφορικά με τους πνεύμονες. Αναφέρονται καταστάσεις όπου οι μεταβολές στα βλαστοκύτταρα συμβάλλουν στην πνευμονική δυσλειτουργία, καθώς και οι προοπτικές που διαγράφονται στον αναπτυσσόμενο τομέα της αναγεννητικής πνευμονολογίας.

Εμβρυϊκά και ώριμα (σωματικά) βλαστοκύτταρα

Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η έσω κυτταρική μάζα (εμβρυϊκός κόμβος) της βλαστοκύστης σχηματίζει τρία κύρια στρώματα (τρίστιβος εμβρυϊκός δίσκος), τα οποία δημιουργούν όλες τις γραμμές ιστών του εμβρύου. Τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα (έσω κυτταρική μάζα) ή τα εμβρυϊκά αδιαφοροποίητα γοναδοκύτταρα (από το γοναδικό κρημνό), όταν καλλιτεργούνται σε κατάλληλο μέσο παρουσία κυτταροκίνης-αναστολέα της διαφοροποίησης (καταστέλλων παράγοντας της λευχαιμίας), πολλαπλασιάζονται συνεχώς και παραμένουν πολυδύναμα. Με την κατάλληλη παρέμβαση στις συνθήκες της καλλιέργειας, μπορούμε να ωθήσουμε τα κύτταρα αυτά να διαφοροποιηθούν προς συγκεκριμένο τύπο ιστού. Θεωρητικά, το πολυδύναμο εμβρυϊκό κύτταρο μπορεί να φανεί χρήσιμο σε μια πληθώρα θεραπευτικών εφαρμογών.





Σχήμα 1. Η διαδικασία παραγωγής των ώριμων βλαστοκυττάρων.

Οι γενικές αρχές της ανανέωσης των ιστών από τα ώριμα βλαστοκύτταρα επανεξετάστηκαν πρόσφατα και μπορούν να συνοψιστούν ως ακολούθως: η παραδοσιακή άποψη για τα βλαστοκύτταρα πρεσβεύει ότι τα ώριμα βλαστικά κύτταρα εξασφαλίζουν κυτταρικούς πληθυσμούς σε ώριμους ιστούς. Ο ώριμος πνεύμονας ανήκει στην κατηγορία ιστών, στους οποίους ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων σε συνθήκες ηρεμίας βρίσκεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα, αλλά αυξάνεται δραματικά σε περίπτωση βλάβης.

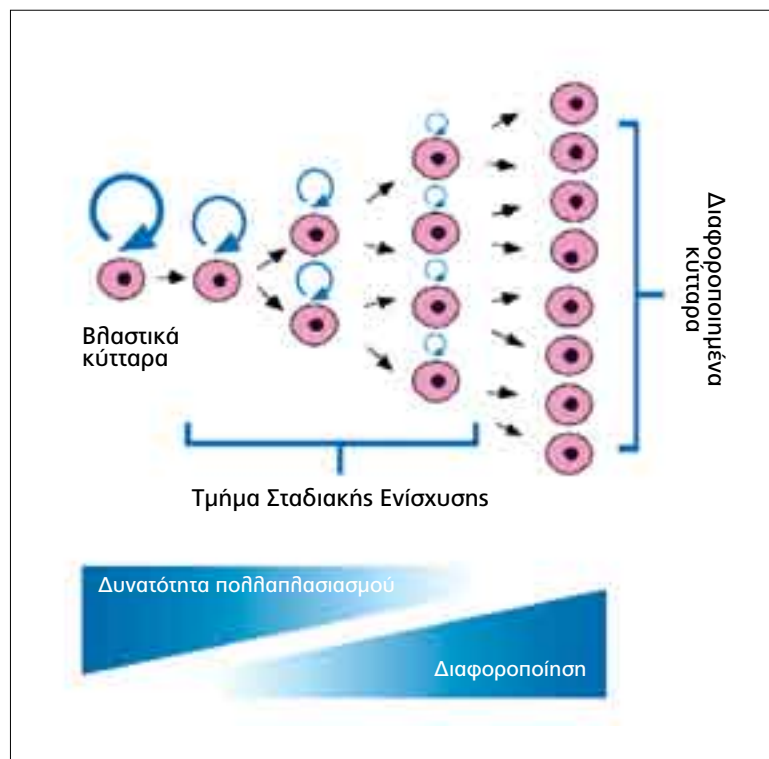
Αυτή η έλλειψη πολλαπλασιασμού περιπλέκει την αναζήτηση πνευμονικών βλαστικών κυττάρων, που γίνεται ευκολότερο να κατανοηθεί σε ιστούς με συνεχή κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό όπως το δέρμα, το έντερο και το αίμα. Η επί μακρόν ισχύουσα άποψη, τεκμηριωμένη από την έρευνα στα όργανα αυτά, είναι ότι τα βλαστικά κύτταρα «φωλιάζουν» μέσα σε καλά προστατευμένους, αγγειοβριθείς θύλακες, που εξασφαλίζουν τις συνθήκες οι οποίες θα επιδράσουν στην τύχη των κυττάρων όσον αφορά στον πολλαπλασιασμό, στη μετανάστευση και στη διαφοροποίησή τους. Τα ώριμα βλαστικά κύτταρα διαθέτουν μεγάλη ικανότητα αυτοανανέωσης και ταυτόχρονα παράγουν τις εξειδικευμένες κυτταρικές γραμμές στο ιστικό τμήμα. Αναλόγως των αναγκών του ιστού τα βλαστοκύτταρα μπορεί να υποστούν ασύμμετρο κυτταρικό διαχωρισμό, ώστε να προκύψουν ένα βλαστικό και ένα δεσμευμένο κύτταρο-απόγονος.

Η δυνατότητα για αυτοανανέωση μειώνεται προοδευτικά, όσο προοδεύει η διαφοροποίηση των δεσμευμένων κυττάρων-γόνων. Ο οργανισμός προνοεί στο να διατηρήσει τα βλαστικά κύτταρα, τα οποία αναπαράγονται σπάνια, ενώ το μεγαλύτερο μέρος της κυτταρικής ανάπτυξης επιτελείται από τα δεσμευμένα κύτταρα-γόνους εντός του «παροδικά ενισχυτικού διαμερίσματος» (σχήμα 2-transient amplifying compartment: τμήμα σταδιακής ενίσχυσης). Πιθανόν σταδιακά κάποια κύτταρα με την πάροδο του χρόνου χάνουν την ικανότητα του διαχωρισμού. Στους ιστούς υπάρχουν ιεραρχικοί συσχετισμοί όσον αφορά στο χώρο και στο χρόνο, ανάμεσα στα βλαστικά κύτταρα και τους δεσμευμένους γόνους αυτών.

Μέσα σ' αυτό τον άξονα, οι λειτουργίες του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της λειτουργικής ικανότητας, της μετανάστευσης, του θανάτου και της απόρριψης υπόκεινται σε στενό έλεγχο με σκοπό την ομοιοστάση των ιστών.

Κυτταρικά διαμερίσματα του πνεύμονα και λειτουργική ένταξη

Σ' ένα όργανο με την αρχιτεκτονική πολυπλοκότητα του πνεύ-

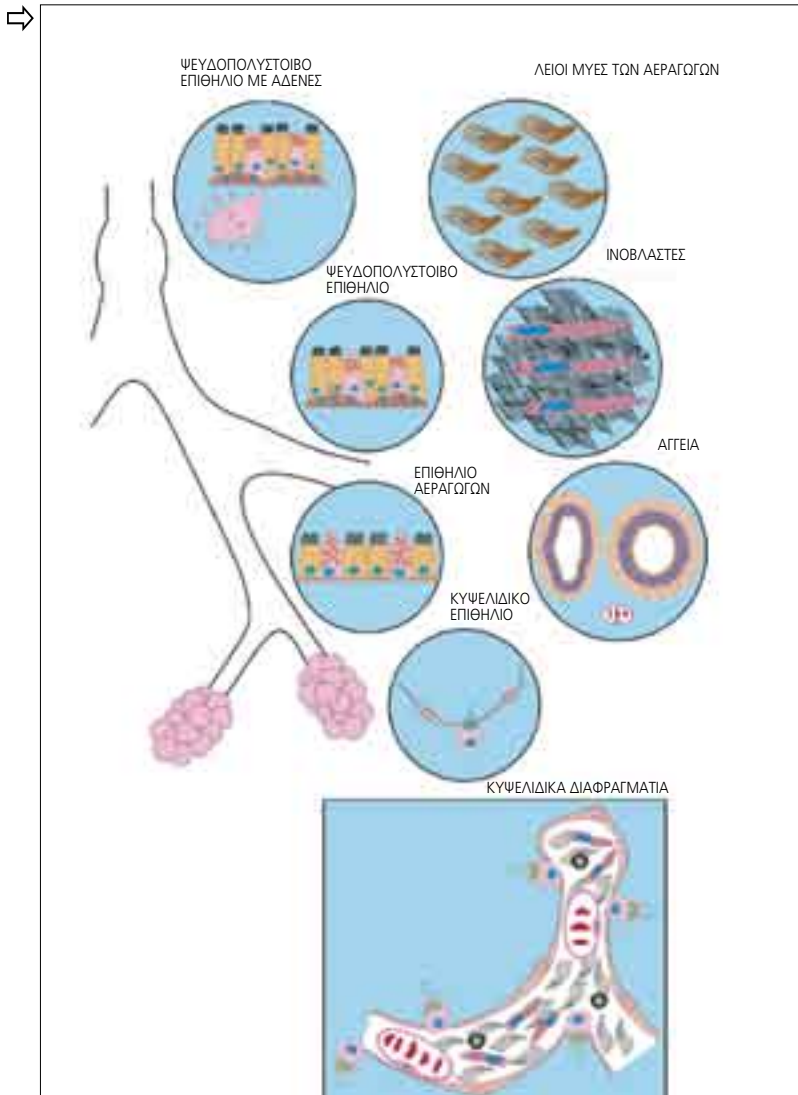


Σχήμα 2. Τυπική πορεία αυτοανανεούμενων ιστών. Σωματικά βλαστικά κύτταρα δημιουργούν κυτταρικές γραμμές, ακολουθώντας γραμμική πορεία διαφοροποίησης. Η ικανότητα αυτοανανέωσης φαίνεται στο διάγραμμα. Όσο αυξάνεται η διαφοροποίηση, μειώνεται η ικανότητα αυτή.

μονα, συνυπάρχουν και συνεργάζονται κύτταρα προερχόμενα από διάφορες εμβρυϊκές στοιβάδες, τόσο κατά τη διάρκεια της μορφογένεσης, όσο και κατά την τελική διαμόρφωση του οργάνου. Ακόμη και μέσα σε μία εμβρυϊκή στοιβάδα τα κύτταρα υποδιαιρούνται σε κυτταρικές «ζώνες» - για παράδειγμα το ενδόδερμα παρέχει τέσσερις διαφορετικές περιοχές επιθηλίου, που η καθεμία έχει διαφορετική κυτταρική σύνθεση. Επιπρόσθετοι τύποι κυττάρων όπως λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών, ινοβλάστες, καθώς και η αγγείωση προέρχονται από το μεσόδερμα. Η αρχιτεκτονική των αεραγωγών και των κυψελίδων, καθώς και η λειτουργία τους προκύπτουν σαν αποτέλεσμα της διαδραστικότητας μεταξύ του επιθηλίου, των λείων μυϊκών ινών, ινωδοβλαστών και αγγειακών κυττάρων, μέσα σ' ένα δίκτυο συνδετικού ιστού. Αυτή βέβαια είναι μια υπεραπλουστευμένη άποψη, η οποία εξαιρεί τα νευροεπιθηλιακά κύτταρα, τη νεύρωση, καθώς και τα κλασσικά -αιματολογικά προερχόμενα κύτταρα-τα δενδριτικά, τα μαστοκύτταρα και τα μακροφάγα. Έτσι έγινε δυσχερέστερη η ταυτοποίηση των βλαστικών κυττάρων και το μοντέλο της κυτταρικής μετανάστευσης κατά τη διάρκεια της ιστικής επανόρθωσης. Παρολί' αυτά η επικρατούσα άποψη είναι ότι τα βασικά κύτταρα των αεραγωγών, τα Clara cells, καθώς και τα τύπου II κυψελιδικά κύτταρα λειτουργούν ως πρόδρομα κύτταρα. Οι κυτταρικές γραμμές του μεσοδέρματος παραμένουν ακόμη οι λιγότερο κατανοητές.

Πλαστικότητα των βλαστικών κυττάρων και πνεύμονας

Πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν την άποψη ότι οι ιστοί προέρχονται αποκλειστικά από όργανο-εξειδικευμένα βλαστικά κύτταρα. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ώριμα βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από διάφορες πηγές μπορούν να δημιουργήσουν όχι μόνο τις δικές τους σειρές, αλλά και αυτές άλλων ιστών. Αυτό πολλές φορές πραγματοποιείται ξεπερνώντας



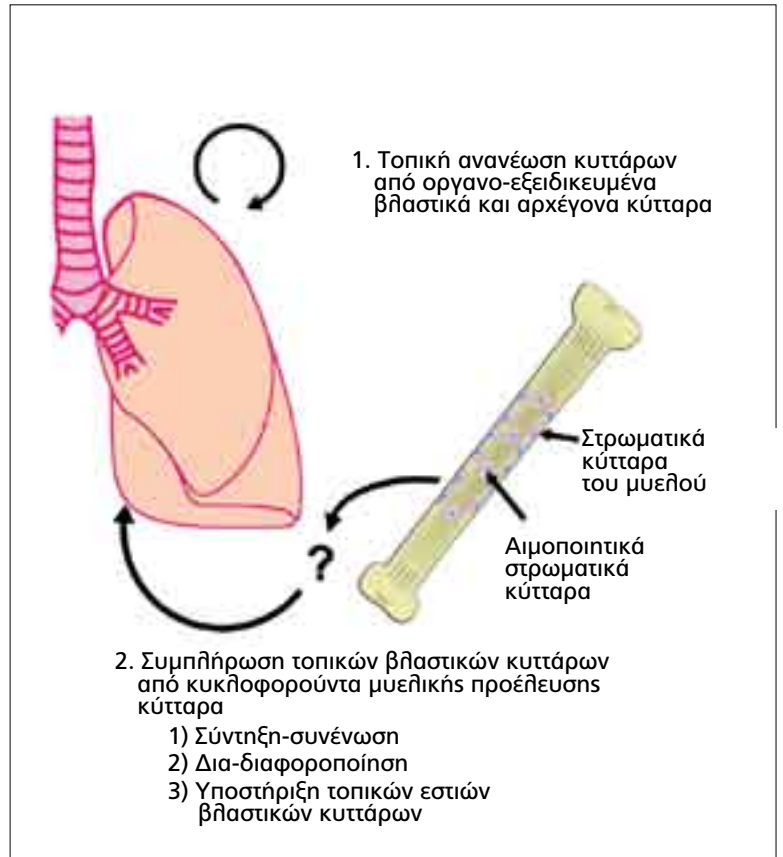
Σχήμα 3. Διαμερίσματα αρχέγονων βλαστικών κυττάρων στον πνεύμονα. Το προερχόμενο από το ενδόδερμα επιθήλιο υποδιαιρείται σε 4 υποτύπους, δεδομένου ότι οι λείες μυϊκές ίνες, οι ινοβλάστες και τα κύτταρα των αγγείων έχουν προέλευση από το μεσόδερμα. Η συντονισμένη αλληλεπίδραση μεταξύ πολλών κυτταρικών τύπων (κυψελιδικό επιθήλιο, ινοβλάστες διάμεσου χώρου, μυοϊνοβλάστες και πν. επιθήλιο) είναι απαραίτητη για το σχηματισμό των κυψελιδικών διαφραγμάτων.

φράγματα εμβρυϊκής προέλευσης, τα οποία ως τώρα θεωρούνταν αξεπέραστα.

Υπάρχουν αναφορές οι οποίες δείχνουν ότι ώριμα βλαστοκύτταρα που δεν προέρχονται από το μυελό των οστών μπορούν να ανασυνθέσουν το αιμοποιητικό σύστημα, αλλά τα περισσότερα στοιχεία δείχνουν προς την αντίθετη κατεύθυνση, ότι δηλαδή τα κύτταρα του μυελού των οστών μπορούν να δώσουν ποικίλα μη αιμοποιητικά κύτταρα.

Υπάρχουν στοιχεία που στηρίζουν την εναπόθεση, μέσω της κυκλοφορίας, πρόγονων πνευμονοκυττάρων. Ενώ τα μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα, τα δενδριτικά και τα λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στον πνεύμονα, προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι κάτω από μερικές συνθήκες κυκλοφορούντα κύτταρα μπορούν εμφανώς να παράγουν εγκατεστημένα στον πνεύμονα κύτταρα. Τούτο ισχύει για κύτταρα όπως τα επιθηλιακά, τα ενδοθηλιακά και τα μυοϊνοβλαστικά.

Τεχνικά η ταυτοποίηση των κυττάρων αυτών αποτελεί πρόκληση. Η ταυτοποίηση πραγματοποιείται εντοπίζοντας ταυτόχρονα ένα δείκτη ενός κυττάρου-δότη (π.χ. του χρωμοσώματος Y-σε μεταμόσχευση μεταξύ διαφορετικών φύλων, ή έναν γενε-



Σχήμα 4. Εξέλιξη των κυτταρικών σειρών στον πνεύμονα. Η λειτουργική σημασία και ο ρόλος των κυκλοφορούντων κυττάρων στη διατήρηση των πνευμονοκυττάρων ή την αποκατάσταση ιστών με βλάβη παραμένει ασαφής, όπως και ο μηχανισμός με τον οποίο από κυκλοφορούντα κύτταρα δημιουργούνται οι κυτταρικοί τύποι στον πνεύμονα.

τικά τροποποιημένο δείκτη σε έρευνα με πειραματόζωα) και τις πρωτεΐνες που είναι χαρακτηριστικές για το διαφοροποιημένο κυτταρικό τύπο στον πνεύμονα. Για να γίνει πιο αντιληπτό: π.χ. να εντοπιστεί κερατίνη σε επιθηλιακά κύτταρα ή κολλιλαγόνο σε ινδοβλάστες.

Όπως θα δούμε πιο κάτω τα αποτελέσματα ποικίλλουν και συχνά είναι αλληλοσυγκρουόμενα, εξαρτώνται δε από παράγοντες όπως ο αρχικός κυτταρικός πληθυσμός, τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των δεικτών και την έκταση της καταστροφής της δομής του πνεύμονα.

Μελέτες με μεταμόσχευση σε πειραματόζωα μπορούν να γίνουν χρησιμοποιώντας είτε αυτούσιο το μυελό των οστών του δότη, είτε το κλάσμα που προσκολλητάται στην ιστική καλλιέργεια, είτε στρωματικά κύτταρα του μυελού (marrow stromal cells-MS), ακόμη και παρασκευάσματα εμπλουτισμένα με αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (hematopoietic stem cells-HSC). Για την ερήμωση του μυελού του δέκτη χρησιμοποιείται ολοσωματική ακτινοβολία, η οποία μπορεί να προσβάλλει τον πνευμονικό ιστό. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η προσβολή του πνεύμονα από την ακτινοβολία προφανώς ενισχύει τον ενοφθαλμισμό του μυελού. Υπάρχουν αναφορές που στηρίζουν τη θέση ότι η ανασύνθεση του πνευμονικού ιστού επιτυγχάνεται τόσο με τη χρήση ολικού μυελού των οστών, όσο και με τη χρήση MSC ή HSC. Ειδικότερα:

- Η μεταμόσχευση στρωματικών κυττάρων (MSC) είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία κυττάρων του δότη που παράγουν κολλιλαγόνο τύπου I στον πνεύμονα του δέκτη. Αν συνυπάρχει και βλάβη του πνεύμονα π.χ. από μηλαιομυκίνη, δημιουργούνται και πνευμονοκύτταρα τύπου I ή τύπου II.

- Η μεταμόσχευση HSG έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ⇒



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΘΕΡΑΠΕΥΣΙΜΕΣ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑ ΠΟΥ ΠΑΣΧΕΙ	ΣΚΟΠΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Συγγενής υποπλησία πνεύμονα Χρόνια πνευμονική νόσος των πρόωρων Πνευμονικό εμφύσημα	Κυψελιδικό επιθήλιο, ινοβλάστες διάμ. χώρου Τριχοειδικό ενδοθήλιο	Δημιουργία κυψελιδικών διαφραγματίων Αποκατάσταση τρισδιάστατης δομής
ARDS νεογνών ARDS ενηλίκων	Κυψελιδικό επιθήλιο Τριχοειδικό ενδοθήλιο	Βελτίωση της παραγωγής επιφανειοδραστικού παράγοντα Ενδυνάμωση ενδοθηλιακού και επιθηλιακού φραγμού
Πνευμονική ίνωση	Κυψελιδικό επιθήλιο, ινοβλάστες διάμ. χώρου	Πρόληψη απώλειας κυψελιδικού επιθηλίου Αναστολή πολυπληθασιασμού ινοβλαστών
Άσθμα	Επιθήλιο αεραγωγών, μυοϊνοβλάστες, λείοι μύες αεραγωγών	Δημιουργία αντιφλεγμονωδών συνθηκών Αναστολή remodeling τοιχωμάτων αεραγωγών Αναστολή υπερτροφίας και υπερπλησίας λείων μυϊκών ινών
Κυστική ίνωση	Επιθήλιο αεραγωγών	Εξασφάλιση λειτουργικού CFTR
Αποφρακτική βρογχιολίτιδα	Επιθήλιο αεραγωγών	Ενδυνάμωση του επιθηλίου ενάντια σε ιούς, τοξικές και ανοσολογικές επιδράσεις
Καρκίνος πνεύμονα	Επιθήλιο	Ανίχνευση, παρακολούθηση και θεραπεία βασισμένα στη μοριακή ρύθμιση του πολυπληθασιασμού και της διαφοροποίησης των βλαστοκυττάρων

πνευμονοκυττάρων έως 20% και κυττάρων του βρογχικού επιθηλίου σε ποσοστό 4%.

- Η μεταμόσχευση ολικού μυελού των οστών είχε σαν αποτέλεσμα τη γένεση πνευμονοκυττάρων τύπου II ή ινωδοβλαστών και πνευμονοκυττάρων τύπου I.

- Σε βλάβη από μπλεομυκίνη ευνοείται η γένεση κυττάρων που παράγουν τύπου I κολληγόνο, όταν έχει μεταμοσχευθεί ολικός μυελός, ενώ το εμφύσημα που προκαλείται από την ελασάση προκαλεί τη γένεση κυψελιδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου.

Η πνευμονική βλάβη από μόνη της, χωρίς τη μεταμόσχευση μυελού, ευνοεί τη μετανάστευση βλαστικών κυττάρων στο σημείο της βλάβης. Για παράδειγμα στο μοντέλο πρόκλησης του άσθματος με τη χρήση λευκώματος αυγού, παρατηρήθηκε εναπόθεση κυκλοφορούντων ινωδοκυττάρων στο βρογχικό βλεννογόνο. Σ' ένα πειραματικό μοντέλο πρόκλησης υποξικής πνευμονικής υπέρτασης, βρέθηκαν στην κυκλοφορία κύτταρα με τη δυνατότητα γένεσης ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών ινών *in vitro*.

Ένα φυσικό μοντέλο για την ανάλυση της συμπεριφοράς των κυττάρων μεταξύ δότη και δέκτη είναι η μεταμόσχευση πνευμόνων ή μυελού των οστών μεταξύ ατόμων διαφορετικού φύλου. Σε μεταμόσχευση πνεύμονα, κύτταρα από το βρογχικό επιθήλιο και κύτταρα από αδένες, καθώς και πνευμονοκύτταρα τύπου II του δότη, αναφέρεται ότι βρέθηκαν σε μία μελέτη, αν και υπάρχει και δεύτερη η οποία αναφέρει το αντίθετο. Σε μεταμόσχευση μυελού αναφέρεται ανίχνευση επιθηλίου και ενδοθηλίου του δότη σε μια μελέτη, ενώ υπάρχει και άλλη με το αντίθετο αποτέλεσμα.

Πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Ασαφής είναι ο μηχανισμός, βάσει του οποίου τα κύτταρα αποκτούν φαινότυ-

πο πνευμονικών κυττάρων. Μελέτες δείχνουν ότι η σύντηξη των κυττάρων πραγματοποιείται τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, πράγμα που εξηγεί την ταυτόχρονη ύπαρξη δεικτών του δότη και του δέκτη σε κάποια από τα κύτταρα.

Εναλλακτικά, τα κύτταρα μπορεί να επαναπρογραμματίζονται στο περιβάλλον του πνεύμονα –άποψη που ονομάστηκε «δια-διαφοροποίηση» (transdifferentiation) και ορίζεται σαν η ικανότητα κυττάρου ενός ιστού να διαφοροποιείται σε κυτταρικό τύπο που έχει τα χαρακτηριστικά άλλου ιστού. Γίνονται υποθέσεις ότι, αρκετά από τα γεγονότα για τα οποία έως τώρα θεωρούσαμε υπεύθυνη τη δια-διαφοροποίηση, ίσως τελικά να οφείλονται σε κυτταρική σύντηξη. Αυτή πιθανόν να προκαλείται στη μαζική είσοδο μυελικών κυττάρων που έχουν ροπή προς την σύντηξη, στους προσβεβλημένους ιστούς από τον «αναγεννημένο» μυελό. Νέα πιο αυστηρά κριτήρια έχουν προκύψει για την απόδειξη της δια-διαφοροποίησης. Στο μυελό των οστών «ελλειμενίζεται» ένα γενικευμένο πολυδύναμο βλαστικό κύτταρο και το κύτταρο που είναι υπεύθυνο για τον ενοφθαλμισμό στον πνεύμονα δεν έχει ταυτοποιηθεί με σιγουριά. Είναι πιθανό το φαινόμενο της δια-διαφοροποίησης να αντιπροσωπεύει τη μετανάστευση ενός πολυδύναμου μυελικού κυττάρου που έχει κοινά γνωρίσματα μ' εκείνα του βλαστικού ή γοναδικού κυττάρου, που ακόμη ελλειμενίζεται στο μυελό των οστών των ενηλίκων. Παραμένει άγνωστο το αν τα κύτταρα του μυελού πρέπει να περάσουν δια μέσω κάποιων άλλων διαμερισμάτων πριν να αποικίσουν τον πνεύμονα ή αν τα κυκλοφορούντα βλαστικά κύτταρα μπορούν να επιστρατευθούν από άλλες θέσεις πηλην του μυελού των οστών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι όλα τα είδη κυττάρων που προαναφέρθηκαν (μυελικά-αιμοποιητικά κύτταρα, κύτταρα προερχόμε-

⇒ να από σύντηξη ή από δια-διαφοροποίηση) μπορεί να παίζουν ρόλο στην επανόρθωση του πνευμονικού παρεγχύματος. Αυτό μπορεί να το πετυχαίνουν ευνοώντας την τοπική παραγωγή βλαστικών κυττάρων ή τις επανορθωτικές λειτουργίες των εξειδικευμένων για τον πνεύμονα κυττάρων.

Μια εντυπωσιακή μελέτη έδειξε ότι μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα από ποντικό, με ανθεκτικότητα στην επίδραση της μηλομυκίνης, μπορούν να μετριάσουν τη βλαπτική δράση της ουσίας αυτής σε ευαίσθητα ποντίκια. Οι ρόλοι των βλαστικών κυττάρων στην κατεύθυνση της άμβλυσης ή της όξυνσης στην επανόρθωση ή την ίνωση δεν αλληλοαποκλείονται. Τα στοιχεία που μένει να απαντηθούν είναι αυτά που αφορούν στο κατά πόσο η επανορθωτική ικανότητα του πνεύμονα εξαρτάται από κύτταρα που κυκλοφορούν ή αν τα κύτταρα που εισάγονται στον οργανισμό απ' έξω, μπορούν να επηρεάσουν την αντίσταση στους βλαπτικούς παράγοντες και να προάγουν την αποκατάσταση των δομών του πνεύμονα.

Βλαστικά κύτταρα και πνευμονοπάθειες

Πολλές πνευμονοπάθειες που πιθανά εμπλέκουν τα βλαστικά κύτταρα και οι στόχοι της θεραπείας μέσω βλαστικών κυττάρων φαίνονται στον πίνακα 1.

Οι πνευμονοπάθειες αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με το αν οφείλονται σε ανεπάρκεια βλαστικών κυττάρων, υπέρμετρο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ή συνδυασμό αυτών. Για παράδειγμα, η βλάβη στον αγγειακό ενδοθηλιακό ή/και στον επιθηλιακό φραγμό ενοχοποιείται στο ARDS. Η κινητοποίηση των ενδογενών ενδοθηλιακών βλαστικών/πρόδρομων κυττάρων ή εναλλακτικά η χορήγηση ενηλίκων (ώριμων) σωματικών βλαστικών κυττάρων, εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων, μπορεί θεωρητικά να βελτιώσει τη λειτουργία του φραγμού. Εδώ στηρίζεται η παρατήρηση ότι θεραπεύουμε μια «ανεπάρκεια βλαστικών κυττάρων». Παρομοίως η βλάβη του βρογχικού επιθηλίου, εξαιτίας τοξικών επιδράσεων, ιών, ή ανοσολογικής διαταραχής, προϋποθέτει ανεπάρκεια βλαστικών κυττάρων στην περίπτωση της αποφρακτικής βρογχιοίτιδας. Η διαδικασία της ίνωσης και της επούλωσης σε απάντηση στη βλάβη του επιθηλίου μπορεί να θεωρηθεί ως ινοβλαστικός «υπέρμετρος πολλαπλασιασμός βλαστικών κυττάρων».

Το γενικό πλαίσιο πρέπει να θεωρηθεί ότι είναι η ενίσχυση των βλαστικών κυττάρων, η οποία με τη σειρά της θα ελαχιστοποιήσει τη βλάβη του πνεύμονα, θα βοηθήσει στην επανόρθωση και ίσως στην ανακατασκευή του χαμένου ιστού. Επίσης πρέπει να ειπωθεί ότι η καταστολή της υπέρμετρης ανάπτυξης των βλαστικών κυττάρων μπορεί να φανεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση νόσων που έχουν σαν βάση τους τον κυτταρικό υπερ-πολλαπλασιασμό, όπως η ίνωση, η υπερπλησία των λείων μυϊκών ινών και ο καρκίνος του πνεύμονα.

Αναγεννητική ιατρική και οι νέες προκλήσεις

Ποια είναι τα οφέλη και οι προοπτικές στη θεραπεία των πνευμονοπαθειών με βλαστικά κύτταρα; Αρχικά πρέπει οριστικά να καθοριστούν οι ασθένειες, οι περιπτώσεις, η χρονική στιγμή στις οποίες η ιστική και κυτταρική βλάβη λαμβάνει χώρα υπερνικώντας τη δυνατότητα της ενδογενούς αποκατάστασης.

Στη συνέχεια πρέπει να οριστούν τυποποιημένες πηγές σχετικών βλαστικών/πρόδρομων κυττάρων και μέθοδοι για την εναπόθεσή τους στο κατάλληλο τμήμα του πνεύμονα. Αφού πραγματοποιηθεί και αυτό, τα «θεραπευτικά» κύτταρα πρέπει να εισέλθουν σε συγκεκριμένα σημεία που υπάρχει ανάγκη και να ενσωματωθούν προσφέροντας ουσιαστική βοήθεια. Υπάρχει βέ-

βαια πάντα ο κίνδυνος παρενεργειών, όπως η προδιάθεση των εμβρυϊκών κυττάρων να δημιουργούν τερατώματα όταν εμφυτεύονται *in vivo*.

Πολλά νοσήματα που δυνητικά μπορούν να θεραπευθούν μέσω βλαστικών κυττάρων, προβάλλουν μεγάλες προκλήσεις. Η αντιστροφή ανωμαλιών που οφείλονται στην πλημμελή ανάπτυξη και έχουν ως αποτέλεσμα την υποπλησία, όπως και η αποκατάσταση στο βαρύ πνευμονικό εμφύσημα στους ενήλικες, απαιτεί τη *de novo* δημιουργία κυψελιδικού δικτύου, χωρίς να έχει προϋπάρξει ποτέ κάποιο προσχέδιο-σκελετός ή αν υπήρχε κάποτε τώρα έχει ολοσχερώς καταστραφεί. Μέχρι να αποκτήσουμε μια καλύτερη αντίληψη της μορφογένεσης του πνευμονικού ιστού, πρέπει απλά να βασιστούμε τυφλά στην ικανότητα των βλαστικών κυττάρων να «γνωρίζουν» που να πάνε από μόνα τους και «πως» να ξαναδημιουργήσουν την αρχιτεκτονική του πνεύμονα, ώστε να πετύχουν τον τρισδιάστατο συσχετισμό μεταξύ των κυψελίδων, των αεραγωγών και των αγγείων.

Η αντιμετώπιση της κυστικής ίνωσης απαιτεί ετερόλογα ή γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα βλαστικά κύτταρα που θα αποικίσουν τους αεραγωγούς, θα πολλαπλασιαστούν και θα διαφοροποιηθούν στην κατεύθυνση των ενδιάμεσων αδιαφοροποίητων κυττάρων. Ωστόσο, τα στοιχεία μέχρι στιγμής δείχνουν ότι κύτταρα από την κυκλοφορία δίνουν μεμονωμένα βασικά κύτταρα.

Για την αντιμετώπιση του ARDS απαιτούνται κύτταρα που να αποκαθιστούν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και του επιθηλίου και να την ενισχύουν στην αντιμετώπιση της εξελισσόμενης βλάβης. Η βλάβη από μόνη της προάγει την εναπόθεση βλαστικών κυττάρων στην περιοχή. Το ερώτημα είναι αν η εναπόθεση αυτή είναι αρκετά έγκαιρη, ώστε να αντιστραφεί επαρκώς η ευρεία κυτταρική δυσλειτουργία, τυπική για το ARDS.

Συμπεράσματα

Ενδιαφέροντα αλληλά και αντιφατικά στοιχεία δείχνουν ότι κυκλοφορούντα βλαστικά κύτταρα μπορούν να εδραιωθούν στον πνεύμονα. Υπάρχουν ελπίδες ότι εξωγενή ή/και ενδογενή τροποποιημένα βλαστικά κύτταρα μπορεί να οδηγηθούν ώστε να προλαμβάνουν ή να θεραπεύουν οξείες και χρόνιες πνευμονοπάθειες, ακόμη και να αναγεννούν κατεστραμμένο ιστό. Οι γνώσεις μας στα πνευμονικά βλαστικά κύτταρα και στη ρύθμιση της μορφογένεσης του πνεύμονα είναι ακόμη ανεπαρκείς. Η λειτουργία και οι αλληλεπιδράσεις των κυττάρων που συμμετέχουν στη δομή του πνεύμονα παραμένουν μια πρόκληση. Έτσι, οι προοπτικές για θεραπεία μέσω βλαστικών κυττάρων στον πνεύμονα παραμένουν μακρινές σε σύγκριση με άλλα όργανα.

Βιβλιογραφία

1. Mahler DA, Rosiello RA, Loke J. The aging lung. *Clin Geriatr Med* 1986; 2:215-225.
2. Mahler DA, Fierro-Carrion G, Baird JC. Evaluation of dyspnea in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2003; 19:19-33.
3. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:528-538.
4. Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med* 2001; 68:782-795.
5. Chow CW, Herrera Abreu MT, Suzuki T, Downey GP. Oxidative stress and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:427-431.
6. Loebel DAF, Watson CM, De Young RA, Tam PPL. Lineage choice and differentiation in mouse embryos and embryonic stem cells. *Dev Biol* 2003; 264:1-14.
7. West JA, Daley GQ. Human embryonic stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:135.
8. Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; p. 398-418.
9. *Stem Cells Handbook* Edited by: SellS. Totowa, Humana Press; 2003.
10. Otto WR. Lung epithelial stem cells. *J Pathol* 2002; 197:527-535.
11. Ten Have-Opbroek AAW, Randell SH, Stripp BR. Stem cells in lung morphogenesis, regeneration, and carcinogenesis. *Stem Cells Handbook* Edited by: SellS. Totowa, Humana Press 2003; p. 455-472.
12. Marshman E, Booth C, Potten CS. The intestinal epithelial stem cell. *Bioessays* 2002; 24:91-98.
13. Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:11830-⇒

- ⇒ 11835.
14. Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, Prohaska SS, Scherer DC, Beilhack GF, Shizuru JA, Weissman IL. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:759-806.
 15. Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science* 2000; 287:1427-1430.
 16. Schoch KG, Lori A, Burns KA, Eldred T, Olsen JC, Randell SH. A subset of mouse tracheal epithelial basal cells generates large colonies in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286:631-642.
 17. Hong KU, Reynolds SD, Watkins S, Fuchs E, Stripp BR. Basal cells are a multipotent progenitor capable of renewing the bronchial epithelium. *Am J Pathol* 2004; 164:577-588.
 18. Hong KU, Reynolds SD, Watkins S, Fuchs E, Stripp BR. In vivo differentiation potential of tracheal basal cells: evidence for multipotent and unipotent subpopulations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286:L643-L649.
 19. Hong KU, Reynolds SD, Giangreco A, Hurley CM, Stripp BR. Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:671-681.
 20. Koerbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair - A new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003; 349:570-582.
 21. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003; 102:3483-3493.
 22. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8407-8411.
 23. Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV, Sanderson EA, Summer RS, Williams MC, Fine A. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development* 2001; 128:5181-5188.
 24. Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 113:243-252.
 25. Theise ND, Henegariu O, Grove J, Jagirdar J, Kao PN, Crawford JM, Badve S, Saxena R, Krause DS. Radiation pneumonitis in mice: a severe injury model for pneumocyte engraftment from bone marrow. *Exp Hematol* 2002; 30:1333-1338.
 26. Epperly MW, Guo H, Gretton JE, Greenberger JS. Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:213-224.
 27. Davie NJ, Crossno JT, Frid MG, Hofmeister SE, Reeves JT, Hyde DM, Carpenter TC, Brunetti JA, McNiece IK, Stenmark KR. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: potential contribution of progenitor cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 286:L668-L678.
 28. Ishizawa K, Kubo H, Yamada M, Kobayashi S, Numasaki M, Ueda S, Suzuki T, Sasaki H. Bone marrow-derived cells contribute to lung regeneration after elastase-induced pulmonary emphysema. *FEBS Lett* 2004; 556:249-252.
 29. Schmidt M, Sun G, Stacey MA, Mori L, Mattoli S. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma. *J Immunol* 2003; 171:380-389.
 30. Pereira RF, Halford KW, O' Hara MD, Leeper DB, Sokolov BP, Pollard MD, Bagasra O, Prockop DJ. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:4857-4861.
 31. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105:369-377.
 32. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297:2256-2259.
 33. Grove JE, Lutzko C, Priller J, Henegariu O, Theise ND, Kohn DB, Krause DS. Marrow-derived cells as vehicles for delivery of gene therapy to pulmonary epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:645-651.
 34. Abe S, Lauby G, Boyer C, Rennard S, Sharp J. Transplanted BM and BM side population cells contribute progeny to the lung and liver in irradiated mice. *Cytotherapy* 2003; 5:523-533.
 35. Kleeberger W, Versmold A, Rothamel T, Glockner S, Bredt M, Haverich A, Lehmann U, Kreipe H. Increased chimerism of bronchial and alveolar epithelium in human lung allografts undergoing chronic injury. *Am J Pathol* 2003; 162:1487-1494.
 36. Bittmann I, Dose T, Baretton GB, Muller C, Schwaiblmair M, Kur F, Lohrs U. Cellular chimerism of the lung after transplantation. An interphase cytogenetic study. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:525-533.
 37. Davies JC, Potter M, Bush A, Rosenthal M, Geddes DM, Alton EFWF. Bone marrow stem cells do not repopulate the healthy upper respiratory tract. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:251-256.
 38. Suratt BT, Cool CD, Seris AE, Chen L, Varella-Garcia M, Shpall EJ, Brown KK, Worthen GS. Human pulmonary chimerism after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:318-322.
 39. Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, Lynch PJ, Smith J, Perry A, Peister A, Wang MY, Prockop DJ. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:2397-2402.
 40. Camargo FD, Chambers SM, Goodell MA. Stem cell plasticity: from transdifferentiation to macrophage fusion. *Cell Prolif* 2004; 37:55-65.
 41. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell* 2004; 116:639-648.
 42. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418:41-49.
 43. Takahashi K, Mitsui K, Yamanaka S. Role of ERas in promoting tumour-like properties in mouse embryonic stem cells. *Nature* 2003; 423:541-545.