

Celem projektu jest zbadanie krótko- i długoterminowych efektów leczenia sepsy mezenchymalnymi komórkami stromalnymi z tkanki tłuszczowej w adekwatnych klinicznie modelach. Sepsa została ogłoszona priorytetowym problemem przez Światową Organizację Zdrowia i szacuje się, że nawet 11 milionów ludzi rocznie umiera z jej powodu. Śmiertelność we wstrząsie septycznym sięga 50%, ale nawet jego przeżycie nie oznacza powrotu do zdrowia aż dla 60% chorych. Dotyczy to zwłaszcza populacji ludzi starszych, u których dochodzi do osłabienia mięśni, zaburzeń poznawczych oraz lękowych i emocjonalnych. Prowadzi to często do spadku jakości życia, a nawet konieczności pobytu w zakładach opiekuńczo-leczniczych. Ponadto, pojawiają się zaburzenia odporności powodujące wzrost ryzyka ciężkich infekcji i zgonu z ich powodu. Aktualnie nie istnieje swoiste leczenie sepsy za wyjątkiem podawania antybiotyków, płynów i terapii wspomagających. W dodatku brak jest badań dotyczących wpływu stosowanych terapii na długoterminowy stan zdrowia ludzi, którzy przeżyli sepsę. Jednym z obiecujących kierunków w terapii sepsy jest wykorzystanie mezenchymalnych komórek stromalnych. Są to komórki występujące we wszystkich tkankach, które można łatwo wyizolować i namnożyć. Dowiedziono, że komórki te wykazują liczne efekty modulujące układ odpornościowy, działają przeciwzapalnie, ale jednocześnie wspomagają walkę z bakteriami. Dotychczas przeprowadzone badania na zwierzętach wykazały korzystny wpływ tych komórek na przebieg sepsy i na tej podstawie przeprowadzono wstępne badania kliniczne pierwszej fazy w których wykazano bezpieczeństwo stosowania tych komórek, ale też niewielkie efekty biologiczne. Aby w pełni wykorzystać szansę zastosowania tych komórek w terapii sepsy zaprojektowaliśmy bieżące badanie, które ma odpowiedzieć na pytanie czy terapia mezenchymalnymi komórkami stromalnymi poprawia stan zdrowia i przeżycie długoterminowe w sepsie wywołanej przez zapalenie otrzewnej w myszach starych oraz myszach humanizowanych (z przeszczepionymi ludzkimi komórkami układu odpornościowego). Pragniemy również zbadać, czy jakość życia zwierząt, które przeżyją będzie poprawiona przez zastosowane leczenie (siła mięśni, aktywność fizyczna, zdolności poznawcze, zaburzenia lękowe). Do zrealizowania tego celu wykorzystane zostanie zaawansowane monitorowanie metodą biotelemetrii oraz odpowiednie skale i testy fizjologiczne i behawioralne. W drugim etapie zbadamy jakie zmiany na poziomie molekularnym (zmian transkryptomu, białek i metabolomu) wywołuje terapia komórkami mezenchymalnymi i przeprowadzimy próbę korelacji tych zmian z efektami klinicznymi. Dodatkowo, wykonując analizę retrospektywną postaramy się zidentyfikować czynniki, które mogą wpływać na powodzenie terapii.

Zaplanowany projekt zawiera liczne elementy istotne z punktu widzenia badań translacyjnych i klinicznych. Badanie przeprowadzone będzie z wykorzystaniem dwóch komplementarnych modeli mysich. Myszy stare, cechują się cięższym przebiegiem infekcji i ograniczonymi możliwościami regeneracyjnymi lepiej pozwalają modelować warunki kliniczne (w których główna populacja narażona na sepsę to osoby >65 r.ż). Myszy humanizowane są unikalnym modelem umożliwiającym badanie odpowiedzi ludzkich komórek w niszach tkankowych i w warunkach kontrolowanych. Model ten umożliwi zbadanie gatunkowo-swoistych oddziaływań komórkowych. Protokół badania będzie zawierał takie istotne elementy jak randomizacja, leczenie po wystąpieniu objawów infekcji, terapie wspomagające, monitorowanie. Planując powyższy projekt dążymy do zachowania zasady 3R polegającej na zmniejszeniu liczby niezbędnych zwierząt, poprawie jakości ich życia i zastąpieniu, gdzie to możliwe, doświadczeniami *in vitro*.

Spodziewamy się, że zaplanowane przez nas badania pomogą w opracowaniu skutecznej terapii zmniejszającej śmiertelność w przebiegu sepsy oraz poprawiającej jakość życia po przechorowaniu sepsy. Uzyskane przez nas wyniki pogłębią wiedzę o patofizjologii odległych następstw sepsy oraz pomogą w projektowaniu badań klinicznych z wykorzystaniem terapii komórkowych.