

TERAPIE KOMÓRKOWE W WETERYNARII – CZĘŚĆ II. WYBRANE ZASTOSOWANIE MEZENCHYMALNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH U PSÓW I KOTÓW

64

Karolina Aleksandra Chodkowska

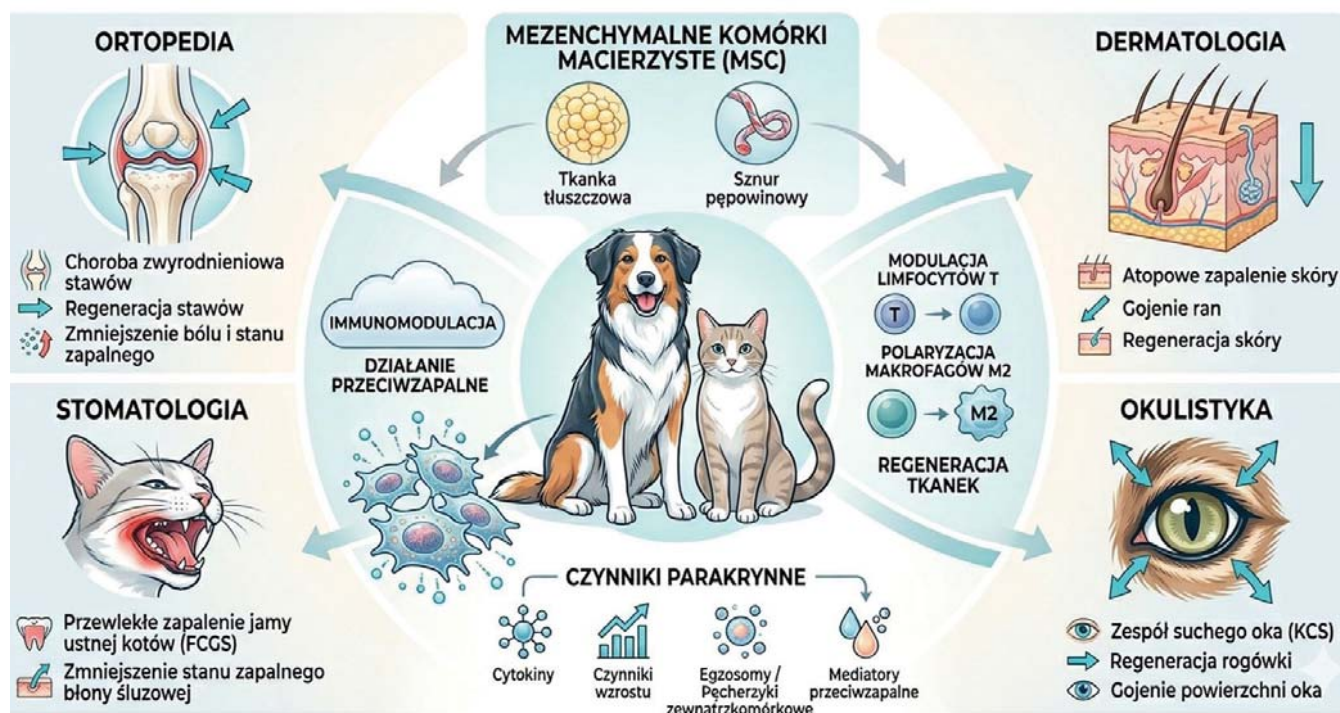
WIN-FS w Bobrowcu

Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) należą obecnie do najbardziej intensywnie rozwijanych narzędzi medycyny regeneracyjnej w weterynarii małych zwierząt (14, 40). W ostatnich latach zainteresowanie terapiami komórkowymi u psów i kotów wyraźnie wzrosło, co związane jest zarówno z postępem badań nad biologicznymi właściwościami MSC, jak

i rosnącą liczbą schorzeń przewlekłych, zapalnych oraz zwyrodnieniowych, w których standardowe leczenie nie zawsze pozwala uzyskać satysfakcjonującą poprawę kliniczną. Początkowo terapie MSC rozwijano głównie w ortopedii, jednak obecnie zakres potencjalnych zastosowań obejmuje również dermatologię, stomatologię, okulistykę oraz choroby immunologiczne (40) (Rycina 1). Obecnie uważa się, że efekt terapeutycz-

ny MSC wynika przede wszystkim z ich działania immunomodulacyjnego, przeciwzapalnego i parakrynnego, a nie z bezpośredniego zastępowania uszkodzonych tkanek (8, 25). Komórki te wpływają na aktywność układu odpornościowego, modulują produkcję cytokin oraz wspierają procesy regeneracyjne poprzez wydzielanie mediatorów biologicznych i czynników wzrostu (21, 35). Najlepiej udokumentowanym obszarem zastoso-

TERAPIA MSC U PSÓW I KOTÓW: PRZEGLĄD I MECHANIZMY DZIAŁANIA



Ryc. 1. Główne kierunki zastosowania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) u psów i kotów oraz proponowane mechanizmy ich działania. MSC pochodzące m.in. z tkanki tłuszczowej i sznura pępowinowego wykazują właściwości immunomodulacyjne, przeciwzapalne i regeneracyjne. Potencjalne zastosowania kliniczne obejmują ortopedię, dermatologię, stomatologię i okulistykę. Efekt terapeutyczny MSC związany jest głównie z działaniem parakrynnym, modulacją limfocytów T, polaryzacją makrofagów w kierunku fenotypu M2 oraz wydzielaniem cytokin, czynników wzrostu i pęcherzyków zewnątrzkomórkowych.

wania MSC u psów pozostaje leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i wybranych schorzeń ortopedycznych (7, 15, 19). W medycynie kotów szczególne zainteresowanie budzą natomiast choroby o podłożu immunologicznym, takie jak przewlekłe zapalenie jamy ustnej kotów czy wybrane schorzenia okulistyczne (2, 29). Coraz więcej badań dotyczy również zastosowania MSC w dermatologii oraz zaburzeniach gojenia tkanek (39). Nowe kierunki badań nad MSC koncentrują się przede wszystkim na poprawie skuteczności i bezpieczeństwa terapii komórkowych poprzez optymalizację źródła komórek, warunków hodowli, liczby pasaży oraz metod podania (31). Intensywnie rozwijane są również badania nad zastosowaniem MSC w neurologii, gastroenterologii, nefrologii, medycynie regeneracyjnej oraz chorobach autoimmunologicznych u psów i kotów (14, 40). Mimo obiecujących wyników klinicznych terapie MSC nadal pozostają obszarem dynamicznie rozwijającym się i częściowo eksperymentalnym. Ograniczeniem pozostaje brak pełnej standaryzacji dotyczącej źródła komórek, metod hodowli, dawkowania oraz schematów terapeutycznych,

Cellular therapies in veterinary medicine – Part II. Selected applications of mesenchymal stem cells in dogs and cats

Mesenchymal stem cells (MSCs) are among the most extensively investigated tools in regenerative veterinary medicine and have gained increasing interest in the treatment of various diseases in dogs and cats. Their therapeutic potential is primarily associated with immunomodulatory, anti-inflammatory, trophic, and regenerative properties. Although orthopedic disorders remain the best documented field of application, the clinical use of MSCs has expanded into several other areas of small animal medicine. This review summarizes selected clinical applications of MSC-based therapies in dogs and cats, focusing on orthopedics, dermatology, dentistry, and ophthalmology. Particular attention is given to osteoarthritis and musculoskeletal disorders in dogs and cats, feline chronic gingivostomatitis, inflammatory and immune-mediated skin diseases, corneal disorders, and keratoconjunctivitis sicca. Current evidence suggests that MSC therapy may improve clinical outcomes in selected patients, mainly through modulation of inflammation and restoration of tissue homeostasis. The review discusses currently available clinical and experimental data, therapeutic limitations, and major challenges associated with MSC use in veterinary medicine. Although many studies report promising results and favourable safety profiles, available evidence remains limited by small study populations, heterogeneous treatment protocols, and insufficient long-term controlled data. Further research is required to better define the efficacy, mechanisms of action, and optimal clinical applications of MSC-based therapies in small animal practice.

Keywords: mesenchymal stem cells, regenerative medicine, osteoarthritis, dog, cat, immunomodulation, cell therapy, FCGS, KCS.

a także niewielka liczba dużych badań klinicznych (31). Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wybranych za-

stosowań MSC u psów i kotów, ze szczególnym uwzględnieniem ortopedii, dermatologii, stomatologii i okulistyki.

Tabela 1. Podsumowanie wybranych badań klinicznych dotyczących zastosowania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) u psów i kotów z chorobą zwyrodnieniową stawów (OA), przewlekłymi schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego (MSK) z uwzględnieniem źródła komórek, drogi podania, dawkowania i efektów klinicznych.

Gatunek	Badanie	Źródło MSC	Droga podania	Dawka	Schemat	Wskazanie	Efekt kliniczny
pies	(15)	allogeniczne AD-MSC	IA	$\sim 10\text{--}12 \times 10^6$ / staw	pojedyncza	OA	↓ ból, ↑ funkcja vs placebo
pies	(19)	allogeniczne AD-MSC	IA	5, 25, 50 $\times 10^6$ /staw	pojedyncza	OA biodra	poprawa we wszystkich grupach
pies	(7)	allogeniczne neonatal MSC	IA	$\sim 10\text{--}20 \times 10^6$ /staw	pojedyncza / powtarzana	OA	długotrwała poprawa (do 24 mies.)
pies	(26)	kсенogeniczne UC-MSC (koń)	IA	kilka $\times 10^6$ /staw	pojedyncza	OA	poprawa vs placebo
pies	(17)	allogeniczne AD-MSC	IA	brak standaryzacji	pojedyncza	OA	poprawa długoterminowa
pies	(1)	autologiczne MSC	IA $\pm$ lokalne	zmienne	często powtarzane	przewlekłe MSK	poprawa funkcji
pies	Dog Stem	UC-MSC (koń)	IA	$7,5 \times 10^6$ /staw	pojedyncza	OA biodro/łokieć	↓ kulawizna, ↓ ból
kot	(20)	allogeniczne AD-MSC	IV	Brak standaryzacji	pojedyncza	OA	istotna poprawa jakości życia (FMPI), zmniejszenie bólu i poprawa mobilności; brak działań niepożądanych

Terapie MSC w ortopedii psów i kotów

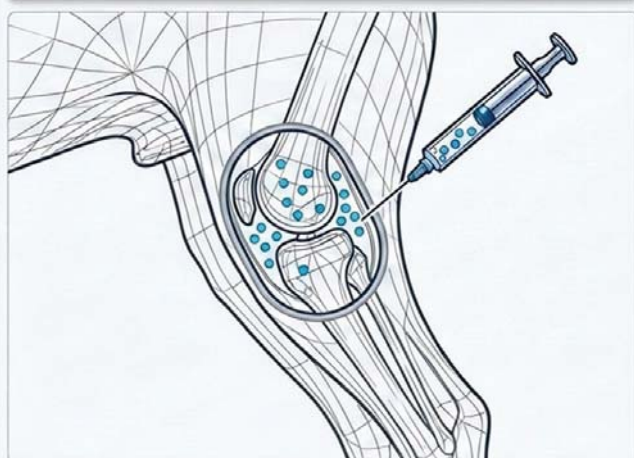
Ortopedia pozostaje najlepiej udokumentowanym obszarem zastosowania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w medycynie małych zwierząt. Największa liczba badań dotyczy psów z chorobą zwyrodnieniową stawów (OA), jednak zakres potencjalnych wskazań jest szerszy (Tabela 1). Obejmuje on również uszkodzenia więzadeł i ścięgien, zmiany pourazowe, uszkodzenia chrząstki oraz wybrane zaburzenia gojenia kości. Dane dotyczące kotów są znacznie skromniejsze. W większości badań MSC podawano dostawowo, z tego względu, że taka droga pozwala na bezpośrednie oddziaływanie komórek i ich mediatorów na środowisko stawu. Liczne badania jasno pokazują, że ten rodzaj terapii może być skuteczny w leczeniu szeregu problemów ortopedycznych. W randomizowanym, maskowanym badaniu kontrolowanym placebo Harman i wsp. oceniali jednorazowe dostawowe podanie allogenicznych komórek pochodzących z tkanki tłuszczowej u psów z OA. Autorzy wykazali poprawę parametrów bólu i funkcji w porównaniu z grupą placebo (15). Badanie to jest istotne, ponieważ zastosowano w nim projekt kontrolowany placebo i zaślepioną ocenę efektu klinicznego (15), co czyni je bardziej wiarygodnym. Kolejne istotne dane pochodzą z badania Cabon i wsp. (7), w którym oceniano pojedyncze lub powta-

rzane dostawowe podanie allogenicznych neonatalnych MSC u psów z umiarkowaną lub ciężką OA. Badanie miało charakter pilotażowy, ale obejmowało długą obserwację kliniczną. Autorzy wykazali, że zarówno pojedyncze, jak i kolejne podanie komórek było dobrze tolerowane i wiązało się z poprawą stanu klinicznego utrzymującą się do 24 miesięcy. W ocenie odpowiedzi humoralnej wykryto jedynie łagodną i przemijającą reakcję u jednego psa, który jednocześnie uzyskał pozytywną odpowiedź kliniczną (7). W badaniu Maki i wsp. oceniano dostawowe podanie allogenicznych MSC pochodzących z tkanki tłuszczowej. Pacjentami były psy z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego (19). Zastosowano trzy dawki komórek: 5, 25 i 50 milionów komórek na staw. We wszystkich grupach leczonych komórkowo obserwowano poprawę stopnia kulawizny w pierwszych 30 dniach po podaniu. Po 90 dniach istotna poprawa utrzymywała się w grupach otrzymujących 5 i 50 milionów komórek na staw. Wyniki te są bardzo istotne, ponieważ pokazują, że skuteczność terapii może zależeć od dawki, ale zależność ta nie musi mieć prostego charakteru liniowego (19). Szczególnie interesujące są również dane dotyczące zastosowania komórek ksenogenicznych. Punzón i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie kontrolowane placebo, w którym oceniano dostawowe podanie MSC pochodzących ze sznura

pępowinowego konia u psów z OA (26). Autorzy wykazali nie tylko to, że ten rodzaj terapii jest bezpieczny, ale i skuteczny w leczeniu OA psów. Praca ta poza znaczeniem klinicznym, ma także znaczenie rynkowe i regulacyjne. Badanie hiszpańskiego zespołu wskazuje na możliwość zastosowania wystandaryzowanego produktu komórkowego pochodzącego od innego gatunku (26). Dane dotyczące wielokrotnych podań pozostają ograniczone, ale są istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej. Cabon i wsp. wykazali możliwość bezpiecznego stosowania pojedynczych i powtarzanych iniekcji dostawowych u psów z umiarkowanym i ciężkim OA (7). W badaniach retrospektywnych i obserwacyjnych u części pacjentów wykonywano również powtórne podania po kilku lub kilkunastu tygodniach, zwłaszcza w przypadkach zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych lub chorób wielostawowych. Nie ma jednak ujednoliconego protokołu określającego optymalną liczbę podań, odstępów między nimi ani kryteriów kwalifikacji pacjenta do terapii powtarzanej. Niezwykle ważnym elementem oceny terapii MSC w OA jest bezpieczeństwo. Dostępne badania wskazują, że dostawowe podanie MSC u psów jest zazwyczaj dobrze tolerowane. Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter miejscowy i przejściowy. Obejmują ból, krótkotrwałe nasilenie kulawizny, obrzęk lub objawy zapalenia stawu.

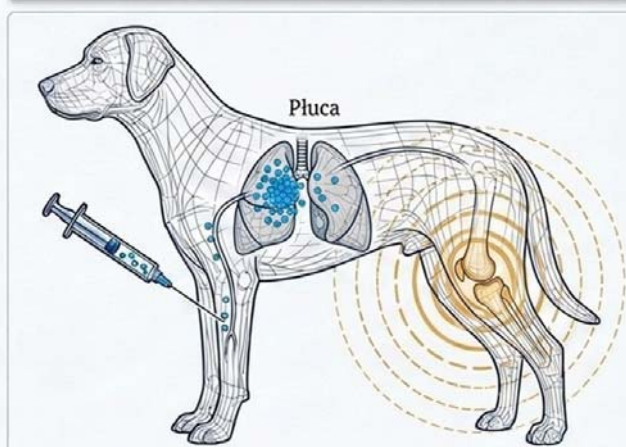
Drogi Podania a Pulmonary First-Pass Effect

Lokalna (Dostawowa)



Komórki pozostają w środowisku stawu.
Maksymalne miejscowe stężenie mediatorów.

Systemowa (Dożylna)



Zatrzymanie komórek w krążeniu płucnym. Efekt terapeutyczny wynika głównie z ogólnoustrojowej emisji sygnałów przeciwzapalnych, w mniejszym stopniu z fizycznej migracji do tkanek (homing).

© NotebookLA

Ryc. 2. Porównanie miejscowego (dostawowego) i systemowego (dożylnego) podania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) u psów oraz schemat zjawiska pulmonary first-pass effect. Po podaniu dostawowym MSC pozostają głównie w środowisku stawu, zapewniając wysokie lokalne stężenie mediatorów przeciwzapalnych i czynników parakrynnych. Po podaniu dożylnym znaczna część komórek ulega zatrzymaniu w krążeniu płucnym, a efekt terapeutyczny związany jest przede wszystkim z ogólnoustrojowym działaniem immunomodulacyjnym i parakrynnym, a w mniejszym stopniu z bezpośrednią migracją komórek do tkanek docelowych (homing).

Dane z badań długoterminowych nie wskazują na ryzyko istotnie związane z rozwojem zmian nowotworów lub ciężkich reakcji ogólnoustrojowych (7, 17). Jest to o tyle ważne, że pierwsze doniesienia o terapeutycznym działaniu komórek macierzystych sygnalizowały potencjalny problem w tej materii. Dziś już wiadomo, jak zarządzać i unikać tego ryzyka, jeszcze na poziomie hodowli komórkowej (choćby przez redukcję liczby pasaży). Warto podkreślić, że poprawa kliniczna po podaniu komórek macierzystych nie jest równoznaczna z udokumentowaną odbudową chrząstki stawowej. W większości badań oceniano ból, kulawiznę, funkcję kończyny, zakres ruchu lub ocenę właściwości. Dane obrazowe i histologiczne potwierdzające regenerację strukturalną chrząstki są znacznie słabsze. Z tego powodu tego rodzaju terapia w chorobach zwyrodnieniowych powinna być opisywana przede wszystkim jako terapia przeciwzapalna i modulująca środowisko stawu, a nie jako metoda jednoznacznej odbudowy chrząstki.

Poza chorobą zwyrodnieniową stawów MSC analizowano również w leczeniu przewlekłych schorzeń mięśniowo-szkieletowych, w tym uszkodzeń ścięgien, więzadeł i tkanek okołostawowych. Armita-

ge i wsp. (1) przeanalizowali retrospektywnie dużą grupę psów z przewlekłymi, degeneracyjnymi chorobami układu ruchu, które nie odpowiadały wystarczająco na leczenie konwencjonalne. U części pacjentów terapię komórkową stosowano w połączeniu z osoczem bogatopłytkowym i leczeniem ukierunkowanym na konkretne stawy lub struktury tkanek miękkich. Badanie to ma duże znaczenie praktyczne, ponieważ pokazuje realne wykorzystanie MSC w szerszym spektrum przewlekłych problemów ortopedycznych, a nie wyłącznie w chorobie zwyrodnieniowej stawów (1). W uszkodzeniach więzadeł, szczególnie w chorobach związanych z więzadłem krzyżowym doczaszkowym, komórki macierzyste należy traktować jako terapię wspomagającą. Jak już wielokrotnie wspomniano, ich potencjalne działanie obejmuje głównie modulację stanu zapalnego, ograniczenie bólu oraz wsparcie środowiska stawu po leczeniu chirurgicznym (7, 19). Autorzy wielu badań podkreślają jednak, że nie ma podstaw, aby przedstawiać MSC jako alternatywę dla stabilizacji chirurgicznej w przypadku mechanicznej niestabilności stawu kolanowego (7, 40). Podobnie w chorobach ścięgien i entezopatiach dane u psów są bardziej ograniczone niż w medycynie koni. Wy-

niki badań i obserwacji klinicznych sugerują potencjalne wsparcie gojenia tkanek miękkich, jednak nadal wymagają dalszej walidacji klinicznej (1, 30). Zastosowanie MSC w zaburzeniach gojenia kości oraz ubytkach kostnych pozostaje u małych zwierząt głównie obszarem doświadczalnym. Jednak zarówno potencjał osteogeny MSC, jak i ich wpływ na angiogenezę stanowią istotne uzasadnienie biologiczne dla takich wskazań (13, 14, 40). W praktyce klinicznej komórki mogą być rozważane jako element terapii skojarzonej, np. razem z odpowiednią stabilizacją, biomateriałami lub nośnikami (4, 7, 40). Nie powinny jednak zastępować zasad prawidłowej chirurgii ortopedycznej.

Koty z chorobą zwyrodnieniową stawów stanowią specyficzną grupę pacjentów, u których objawy kliniczne są często niespecyficzne i manifestują się głównie poprzez zmiany zachowania. Szacuje się, że problem dotyczy nawet do 90 % kotów powyżej 12. roku życia. To czyni ją jednym z najczęstszych schorzeń geriatrycznych w tej grupie (27). W przeciwieństwie do psów, u których szeroko stosuje się zarówno komórki autologiczne, jak i allogeniczne, u kotów coraz częściej wykorzystuje się formy allogeniczne. Wynika to przede wszystkim z chęci uniknięcia procedur

inwazyjnych, takich jak biopsja tkanki tłuszczowej u starszych pacjentów oraz z możliwości zastosowania gotowych preparatów komórkowych (27). Dane kliniczne dotyczące skuteczności MSC w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów u kotów nadal pozostają ograniczone, jednak wyniki najnowszych badań są obiecujące. Mitani i wsp. oceniali wpływ allogenicznych mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej na jakość życia kotów z OA (20). W pilotażowym badaniu wykazano poprawę parametrów związanych z aktywnością oraz komfortem życia pacjentów po terapii komórkowej. Autorzy podkreślili również dobrą tolerancję leczenia i brak istotnych działań niepożądanych, co wskazuje na potencjalną przydatność MSC jako elementu terapii wspomagającej u kotów geriatrycznych z przewlekłymi zmianami zwyrodnieniowymi stawów (20). Poza chorobą zwyrodnieniową stawów terapię komórkową analizowano również w kontekście ortopedii zabiegowej, w tym leczenia zaburzeń zrостu kostnego. Badania eksperymentalne wskazują, że kocie MSC posiadają dużą zdolność do różnicowania w kierunku osteogennym oraz ekspresji markerów związanych z tworzeniem tkanki kostnej (31). Istotnym elementem tego rodzaju terapii u kotów jest również ich działanie immunomodulacyjne. W badaniach wykazano, że MSC mogą hamować proliferację limfocytów T oraz wpływać na poziom cytokin prozapalnych, takich jak interferon gamma (IFN- γ) i czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) (21, 27, 28, 35). Mechanizm ten może mieć znaczenie nie tylko w OA, ale również w innych chorobach o podłożu zapalnym. Z punktu widzenia bezpieczeństwa dostępne dane wskazują, że zarówno podanie dostawowe, jak i dożylnie MSC jest u kotów dobrze tolerowane. W badaniach klinicznych nie wykazano istotnego negatywnego wpływu terapii na funkcję narządów wewnętrznych, w tym nerek. Co więcej, w badaniach nad przewlekłą chorobą nerek u kotów obserwowano stabilizację parametrów biochemicznych po podaniu MSC (28). Należy jednak podkreślić, że dane te pochodzą z badań dotyczących innych wskazań i nie mogą być bezpośrednio przenoszone na ortopedię.

Podanie dożylnie MSC w chorobie zwyrodnieniowej stawów – ograniczenia i wątpliwości

Podanie dożylnie mezenchymalnych komórek macierzystych stanowi atrakcyjną

koncepcję terapeutyczną. Dotyczy to przede wszystkim chorób wielostawowych lub o charakterze uogólnionym. W przeciwieństwie do podania dostawowego umożliwia ono potencjalne działanie ogólnoustrojowe i modulację odpowiedzi immunologicznej. Jednak w kontekście choroby zwyrodnieniowej stawów u psów skuteczność tej drogi podania pozostaje niejednoznaczna. Jednym z głównych ograniczeń jest zjawisko tzw. pulmonary first-pass effect, o którym wspominaliśmy w pierwszej części artykułu (Rycina 2). Po podaniu dożylnym znaczna część komórek macierzystych ulega zatrzymaniu w krążeniu płucnym, co ogranicza ich dostępność w miejscu docelowym, takim jak staw objęty procesem zwyrodnieniowym (10). W praktyce oznacza to, że tylko niewielka frakcja podanych komórek może dotrzeć do zmienionych chorobowo tkanek. Badania nad biodystrybucją MSC potwierdzają, że po podaniu systemowym komórki wykazują ograniczoną zdolność migracji do stawu, choć możliwy jest częściowy „homing” do miejsca uszkodzenia (36). Co ciekawe, w modelu OA u psów wykazano zwiększony wychwyt komórek macierzystych w zmienionym stawie w porównaniu do stawu zdrowego, jednak proces ten jest ograniczony i zależny od wielu czynników, w tym dawki oraz stanu zapalnego (4). Z klinicznego punktu widzenia wskazuje to, że efekt terapeutyczny obserwowany po dożylnym podaniu MSC jest najprawdopodobniej związany głównie z pośrednim działaniem immunomodulacyjnym, a nie z bezpośrednią interakcją komórek ze strukturami stawu. Oznacza to, że aktywność biologiczna komórek macierzystych po podaniu dożylnym zależy przede wszystkim od przejściowych efektów parakrynnych i immunoregulacyjnych, a nie od trwałego zasiedlania zmienionych chorobowo tkanek (8, 25). W badaniach eksperymentalnych i pilotażowych wykazano, że podanie IV MSC może prowadzić do poprawy parametrów klinicznych, takich jak kulawizna czy ból (6). Wyniki są jednak mniej spójne niż w przypadku podania dostawowego. Istnieją również dane wskazujące na dobry profil bezpieczeństwa podania dożylnego. W badaniach klinicznych u psów najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter łagodny i przejściowy. Obejmują reakcje związane bezpośrednio z podaniem infuzyjnym, a nie z samymi komórkami (gorączka, tachypnoe czy wymioty) (9, 18). Jednocześnie należy zwrócić uwagę na potencjalne ryzyko

mikrozatorowości płucnej, szczególnie przy wyższych dawkach komórek.

Terapie MSC w stomatologii i chorobach jamy ustnej kotów

Jednym z najlepiej udokumentowanych pozaortopedycznych zastosowań mezenchymalnych komórek macierzystych w medycynie małych zwierząt jest leczenie przewlekłego zapalenia jamy ustnej kotów (feline chronic gingivostomatitis, FCGS). Choroba ta ma charakter przewlekły, immunozapalny i często wykazuje oporność na standardowe leczenie, obejmujące ekstrakcje zębów, antybiotykoterapię oraz leczenie immunosupresyjne. Patogeneza FCGS wiąże się z nadmierną odpowiedzią immunologiczną w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, co czyni ją szczególnie interesującym modelem do zastosowania terapii immunomodulacyjnych, takich jak MSC (2, 3). W odróżnieniu od ortopedii, gdzie głównym celem terapii jest modulacja mikrośrodowiska stawu, w FCGS kluczowe znaczenie ma wpływ komórek macierzystych na układ odpornościowy. W przewlekłym zapaleniu jamy ustnej kotów działanie mezenchymalnych komórek macierzystych ma przede wszystkim charakter immunomodulacyjny. Choroba ta jest związana z nadmierną, nieprawidłową aktywacją limfocytów T w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, co prowadzi do utrzymującego się, bolesnego stanu zapalnego. MSC wpływają na kluczowe elementy tej odpowiedzi poprzez hamowanie proliferacji aktywowanych limfocytów T oraz indukcję limfocytów regulatorowych (Treg), co prowadzi do przywrócenia równowagi immunologicznej. W badaniach Arzi i wsp. wykazano, że skuteczność terapii MSC u kotów z FCGS koreluje ze zmianą profilu immunologicznego, w tym zmniejszeniem aktywności limfocytów T i modulacją produkcji cytokin (2, 3). Dodatkowo MSC wydzielają czynniki parakrynnne, które ograniczają naciek zapalny, zmniejszają uszkodzenie tkanek oraz wspierają regenerację błony śluzowej. Istotną rolę odgrywa także wpływ na makrofagi, które ulegają polaryzacji w kierunku fenotypu przeciwzapalnego (M2), co sprzyja wygaszaniu procesu zapalnego i gojeniu zmian (25). Z klinicznego punktu widzenia oznacza to, że efekt terapeutyczny MSC w FCGS wynika głównie z regulacji odpowiedzi immunologicznej, a nie bezpośredniej regeneracji tkanek, co tłumaczy obserwowaną poprawę kliniczną u części pacjentów oraz brak odpowiedzi

Tabela 2. Podsumowanie wybranych badań dotyczących zastosowania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w leczeniu zespołu suchego oka (KCS, keratoconjunctivitis sicca) u psów, z uwzględnieniem źródła komórek, drogi podania, dawkowania oraz obserwowanych efektów klinicznych.

Wskazanie	Gatunek	Źródło MSC	Droga podania	Dawka / schemat	Efekt kliniczny	Badanie
Zespół suchego oka (KCS)	Pies	allogeniczne MSC pochodzące z tkanki tłuszczowej	iniekcja okołogruzołowa	8×10^6 komórek (5×10^6 wokół głównego gruczołu łzowego + 3×10^6 wokół dodatkowego gruczołu łzowego)	zwiększenie produkcji łez; 9/12 psów osiągnęło prawidłowy wynik testu Schirmera bez dalszej immunosupresji	(38)
Zespół suchego oka (KCS)	Pies	allogeniczne MSC pochodzące z tkanki tłuszczowej	iniekcja do gruczołu łzowego	1×10^6 komórek	poprawa produkcji łez i parametrów klinicznych, szczególnie u psów z łagodną i umiarkowaną postacią KCS; brak działań niepożądanych	(37)
Zespół suchego oka (KCS)	Pies	MSC pochodzące z tkanki tłuszczowej	iniekcja okołogruzołowa	$1,5 \times 10^7$ komórek ($10 \times 10^6 + 5 \times 10^6$)	poprawa kliniczna i zwiększenie produkcji łez; zmniejszenie zapotrzebowania na cyklosporynę i sztuczne łzy	(5)
Zespół suchego oka (KCS)	Pies	allogeniczne MSC pochodzące z tkanki tłuszczowej	miejscowo do worka spojówkowego	50 μ L zawierające 1×10^6 MSC; obserwacja 6 miesięcy	poprawa jakości i ilości filmu łzowego; spadek ekspresji CD4, IL-1, IL-6 i TNF- α	(32)
Zespół suchego oka (KCS)	Pies	MSC pochodzące z tkanki tłuszczowej	miejscowo do worka spojówkowego	2×10^6 komórek raz tygodniowo przez 6 tygodni	poprawa wyniku testu Schirmera, jakości filmu łzowego i objawów klinicznych	(41)
Owrodzenia rogówki	Pies	allogeniczne MSC pochodzące z tkanki tłuszczowej	podspojówkowe + miejscowe	3×10^6 komórek podzielone na 12 podań	całkowite wygojenie u 84,6 % przypadków w ciągu 14 dni bez konieczności leczenia chirurgicznego	(12)
Powiktane owrodzenie rogówki	Pies	MSC pochodzące z miazgi zębowej psa	miejscowa infiltracja spojówki	1×10^6 komórek w 4 punktach	całkowite wygojenie po 25 dniach; minimalne bliznowacenie i odzyskanie widzenia	(23)
Descemetocel rogówki	Pies	allogeniczne MSC pochodzenia jajnikowego	podspojówkowe + miejscowe	2×10^6 podspojówkowo + 5×10^5 miejscowo	całkowite wygojenie bez zmętnienia rogówki po 75 dniach	(22)
Chronic superficial keratitis (CSK)	Pies	allogeniczne AD-MSC	podspojówkowe	1×10^6 komórek w dniu 0 i 30	↓neowaskularyzacji, nacieku zapalnego i zmętnienia rogówki; brak działań niepożądanych	(24)
Całkowite zapalenie błony naczyniowej oka (CTU)	Pies	MSC (źródło nieokreślone)	dokomorowe, doszkliskowe, do torebki Tenona, podspojówkowe	$1-1,5 \times 10^6$ komórek	zmniejszenie ostrego stanu zapalnego i odzyskanie przejrzystości komory przedniej; najlepsze efekty po podaniu doszkliskowym i dokomorowym	(33)
Eozynofilowe zapalenie rogówki	Kot	allogeniczne MSC pochodzące z tkanki tłuszczowej kota	podspojówkowe	2×10^6 komórek; dwa podania w odstępie 2 miesięcy	zmniejszenie zmian rogówkowych i spojówkowych; brak działań niepożądanych w 11-miesięcznej obserwacji	(37)
Głębokie owrodzenia rogówki / perforacje	Kot	MSC	miejscowe / podspojówkowe	zwykle $1-5 \times 10^6$ komórek na podanie	przyspieszenie gojenia, ograniczenie stanu zapalnego, poprawa integralności rogówki	(35)

u innych. Najważniejsze dane kliniczne pochodzą z badań wykorzystujących dożylną podanie allogenicznego lub autologicznego MSC. W badaniu Rivas i wsp. oceniono długoterminową skuteczność terapii komórkowej u kotów z FCGS. Wykazano, że część pacjentów osiąga pełną remisję kliniczną, a u znacznego odsetka obserwuje się poprawę objawów, w tym zmniejszenie bólu, redukcję zmian zapalnych oraz poprawę apetytu i jakości życia (29). Istotnym elementem tego badania była analiza długoterminowa, wskazująca, że efekt terapeutyczny może utrzymywać się przez wiele miesięcy, a nawet lat. Jednocześnie należy podkreślić, że nie wszystkie koty odpowiadają na terapię. To z kolei sugeruje istnienie czynników wpływających na skuteczność, takich jak stopień zaawansowania choroby, wcześniejsze leczenie czy indywidualna odpowiedź immunologiczna pacjenta. W kolejnych badaniach klinicznych oceniano również zastosowanie allogenicznego MSC pochodzących z różnych źródeł, w tym tkanek okołoporodowych. Wyniki wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa oraz potencjalną skuteczność terapii, jednak liczebność prób jest nadal ograniczona, a protokoły terapeutyczne nie są do końca ujednolicone (2). Z punktu widzenia bezpieczeństwa terapia MSC u kotów z FCGS jest generalnie dobrze tolerowana. Opisywane działania niepożądane mają najczęściej charakter łagodny i przejściowy. Obejmują głównie krótkotrwałe objawy ogólne, takie jak apatia lub przejściowa gorączka po podaniu dożylnym. Nie wykazano jednoznacznych dowodów na zwiększone ryzyko poważnych powikłań, w tym nowotworów, w dostępnych okresach obserwacji (2, 3). W kontekście schematów dawkowania stosowano zarówno pojedyncze podania MSC, jak i protokoły obejmujące wielokrotne infuzje dożylną. W części badań wykazano, że powtórne podanie komórek może zwiększać odsetek odpowiedzi klinicznej, szczególnie u pacjentów częściowo odpowiadających na pierwszą dawkę. Jednocześnie brak jest jednoznacznych danych pozwalających określić optymalny schemat dawkowania, co pozostaje jednym z głównych ograniczeń tej terapii. W porównaniu z ortopedią, gdzie MSC stosowane są głównie miejscowo (dostawowo), w FCGS dominującą drogą podania pozostaje podanie dożylną. Wynika to z uogólnionego charakteru odpowiedzi immunologicznej w tej chorobie oraz konieczności systemowego działania komórek. Co już wielokrotnie pod-

kreślono, w badaniach nad biodystrybucją mezenchymalnych komórek macierzystych wykazano, że po podaniu dożylnym komórki ulegają częściowemu zatrzymaniu w krążeniu płucnym (tzw. pulmonary first-pass effect), jednak mimo to obserwuje się ich działanie immunomodulacyjne na poziomie ogólnoustrojowym (10). Przewlekłe zapalenie jamy ustnej stanowi obecnie jedno z najlepiej uzasadnionych klinicznie wskazań do zastosowania terapii komórkowej u kotów. Terapia ta może prowadzić do istotnej poprawy klinicznej u części pacjentów, w tym do całkowitej remisji objawów. Jednocześnie należy podkreślić, że nie jest to metoda skuteczna u wszystkich zwierząt, a brak standaryzacji protokołów terapeutycznych oraz ograniczona liczba badań randomizowanych pozostają istotnymi ograniczeniami.

Terapie MSC w okulistyce psów i kotów

Okulistyka stanowi jeden z najbardziej perspektywicznych obszarów zastosowania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w medycynie małych zwierząt. Wynika to przede wszystkim ze specyfiki tkanek oka, a szczególnie rogówki, która charakteryzuje się ograniczoną zdolnością regeneracyjną, wysoką podatnością na uszkodzenia oraz dużym udziałem procesów zapalnych i immunologicznych w patogenezie wielu schorzeń (37). W ostatnich latach MSC analizowano przede wszystkim w kontekście leczenia chorób rogówki, takich jak głębokie owrzodzenia, perforacje, przewlekłe zapalenia rogówki, keratopatie immunologiczne oraz zespołu suchego oka (keratoconjunctivitis sicca, KCS) u psów i kotów (37) (Tabela 2). Mechanizm działania MSC w okulistyce związany jest głównie z ich właściwościami immunomodulacyjnymi, przeciwzapalnymi oraz troficznymi. Komórki te wydzielają liczne mediatory parakrynnie i czynniki wzrostu wspierające regenerację nabłonka oraz zrębu rogówki, ograniczające apoptozę komórek i zmniejszające naciek zapalny (37). W badaniach eksperymentalnych wykazano również, że MSC mogą modulować aktywność limfocytów T, ograniczać włóknienie oraz wpływać na procesy angiogenezy rogówki, co ma znaczenie szczególnie w przewlekłych i immunologicznych chorobach powierzchni oka (38). W badaniach klinicznych i eksperymentalnych stosowano różne drogi podania MSC, w tym podanie miejscowe, podspojówkowe, dokomornikowe oraz systemowe. W praktyce kli-

nicznej dominują jednak techniki miejscowe, które umożliwiają bezpośrednie oddziaływanie komórek na uszkodzoną tkankę przy ograniczeniu efektów ogólnoustrojowych. W badaniu Srirakoon i wsp. oceniano skuteczność terapii MSC u kotów z głębokimi owrzodzeniami rogówki oraz perforacją (34). Autorzy wykazali przyspieszenie procesu gojenia, zmniejszenie stanu zapalnego oraz poprawę integralności rogówki, co w części przypadków pozwalało uniknąć bardziej inwazyjnych procedur chirurgicznych (34). Wyniki te wskazują, że MSC mogą stanowić wartościowe uzupełnienie leczenia chirurgicznego w ciężkich uszkodzeniach rogówki. W okulistyce weterynaryjnej analizowano również zastosowanie MSC w ciężkich stanach zapalnych wnętrza gałki ocznej. W badaniu Shupyk i wsp. oceniano skuteczność terapii komórkowej u psów z całkowitym zapaleniem błony naczyniowej oka (complete total uveitis), stanowiącym poważne powikłanie chorób i zabiegów okulistycznych (33). MSC podawano różnymi drogami, w tym do ciała szklistego, komory przedniej oka, torebki Tenona oraz podspojówkowo. Autorzy wykazali zmniejszenie ostrego procesu zapalnego oraz przywrócenie przejrzystości komory przedniej oka w trakcie 14-dniowej obserwacji. Najlepsze efekty obserwowano po podaniu do ciała szklistego, komory przedniej oraz do torebki Tenona, podczas gdy podanie podspojówkowe okazało się mniej skuteczne (33). Wyniki te sugerują, że MSC mogą wspierać regenerację uszkodzonych struktur oka i ograniczać proces zapalny również w ciężkich chorobach wewnątrzgałkowych, choć bardziej inwazyjne drogi podania wiążą się z większym ryzykiem proceduralnym. Szczególne zainteresowanie budzi również zastosowanie MSC w chorobach okulistycznych o podłożu immunologicznym. W badaniach Villatoro i wsp. oceniano bezpieczeństwo i skuteczność podspojówkowego podania allogenicznego MSC pochodzących z tkanki tłuszczowej u kotów z opornym na leczenie eozynofilowym zapaleniem rogówki (feline eosinophilic keratitis, FEK) (37). Zastosowano dwa podania komórek w odstępie dwóch miesięcy. W trakcie długoterminowej obserwacji nie stwierdzono miejscowych ani ogólnoustrojowych działań niepożądanych, a u większości pacjentów obserwowano wyraźne zmniejszenie zmian rogówkowych i spojówkowych oraz poprawę stanu klinicznego oka (37). Mechanizm działania wiązany jest przede wszystkim

z lokalną immunomodulacją oraz ograniczeniem nacieku komórek zapalnych. Jednym z najczęściej analizowanych wskazań okulistycznych pozostaje KCS u psów. Choroba ta ma często podłoże immunologiczne i związana jest z naciekiem limfocytarnym gruczołów łzowych oraz zaburzeniem produkcji filmu łzowego. Badania wykazały, że MSC mogą wpływać na funkcję gruczołu łzowego poprzez działanie immunomodulacyjne oraz regeneracyjne. Komórki te ograniczają przewlekły stan zapalny, modulują aktywność limfocytów T oraz wspierają regenerację tkanki gruczołowej poprzez wydzielanie czynników troficznych i przeciwzapalnych (38). W efekcie obserwowano zwiększenie produkcji łez oraz poprawę parametrów klinicznych, takich jak wynik testu Schirmera czy stopień uszkodzenia rogówki. Mimo obiecujących wyników liczba badań dotyczących MSC w okulistyce weterynaryjnej pozostaje ograniczona. Większość dostępnych danych pochodzi z niewielkich badań klinicznych lub modeli eksperymentalnych, a stosowane protokoły terapeutyczne znacząco się różnią. W związku z tym terapia MSC w chorobach okulistycznych psów i kotów powinna być obecnie traktowana przede wszystkim jako metoda wspomagająca lub eksperymentalna, szczególnie w przypadkach opornych na leczenie standardowe.

Profil bezpieczeństwa MSC w okulistyce jest korzystny. W dostępnych badaniach nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, a ewentualne powikłania miały charakter łagodny i przejściowy. Należy jednak podkreślić, że liczba badań klinicznych jest nadal ograniczona, a czas obserwacji w większości przypadków nie przekracza kilku miesięcy. Istotnym ograniczeniem pozostaje brak standaryzacji terapii. Różnice dotyczą nie tylko źródła komórek (tłuszcza, szpik kostny), ale także sposobu przygotowania preparatu, dawki, liczby podań oraz drogi aplikacji. Utrudnia to bezpośrednie porównanie wyników badań oraz opracowanie jednoznacznych zaleceń klinicznych.

Terapie MSC w dermatologii psów

Dermatologia należy obecnie do najbardziej obiecujących poza ortopedycznych obszarów zastosowania mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) u psów. Szczególne zainteresowanie budzi atopowe zapalenie skóry psów (canine atopic dermatitis, cAD), czyli przewlekła, nawrotowa choroba immunoza-

palna związana z zaburzeniami bariery naskórkowej, nieprawidłową aktywacją limfocytów T oraz nadmierną produkcją cytokin prozapalnych. W przeciwieństwie do klasycznych terapii immunosupresyjnych MSC nie działają wyłącznie objawowo, lecz wpływają na kluczowe mechanizmy immunologiczne odpowiedzialne za rozwój i podtrzymywanie przewlekłego stanu zapalnego. Mechanizm działania MSC w chorobach skóry ma przede wszystkim charakter immunomodulacyjny i parakryny. Komórki te hamują proliferację aktywowanych limfocytów T, modulują równowagę odpowiedzi Th1/Th2 oraz stymulują powstawanie limfocytów regulatorowych (Treg), co prowadzi do ograniczenia przewlekłego zapalenia skóry. Wykazano również ich wpływ na aktywność komórek dendrytycznych, mastocytów oraz makrofagów, które pod wpływem MSC ulegają polaryzacji w kierunku przeciwzapalnego fenotypu M2 (11, 21). Mechanizmy te przekładają się klinicznie na zmniejszenie świądu, ograniczenie rumienia i poprawę integralności bariery skórnej. Istotną rolę MSC odgrywają również w procesie gojenia ran. Komórki te wpływają praktycznie na wszystkie etapy regeneracji tkanek – od ograniczenia nadmiernej odpowiedzi zapalnej i stresu oksydacyjnego, przez stymulację migracji fibroblastów i keratynocytów, aż po angiogenezę i przebudowę macierzy pozakomórkowej. Wydzielane przez MSC czynniki wzrostu, takie jak VEGF, FGF czy HGF, wspierają odbudowę uszkodzonych tkanek i ograniczają nadmierne bliznowacenie (11, 14).

Najlepiej udokumentowanym wskazaniem dermatologicznym pozostaje jednak atopowe zapalenie skóry psów. W jednym z najważniejszych badań Villatoro i wsp. oceniali skuteczność dożylnego podania allogenicznych MSC pochodzących z tkanki tłuszczowej u 22 psów z oporną postacią cAD. Zwierzęta otrzymały dawkę $1,5 \times 10^6$ komórek/kg m.c., a poprawę kliniczną oceniano przy użyciu skali CADESI-04. Autorzy wykazali istotne zmniejszenie nasilenia zmian skórnych oraz świądu już po miesiącu od terapii, a efekt utrzymywał się przez co najmniej 6 miesięcy obserwacji. Co istotne, nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z podaniem komórek (39). W kolejnych badaniach oceniano również inne schematy terapii. Interesujące wyniki uzyskano również w badaniach placebo-kontrolowanych, gdzie wyższe dawki MSC wiązały się z większą poprawą parametrów klinicz-

nych i zmniejszeniem ekspresji markerów zapalnych związanych z cAD (16). Choć większość badań dotyczy atopowego zapalenia skóry, MSC analizowano również w leczeniu trudno gojących się ran i rozległych uszkodzeń skóry. W jednym z pierwszych badań klinicznych oceniano 24 psy z ostrymi i przewlekłymi ranami pourazowymi. Podanie allogenicznych MSC śródskórnie wokół rany prowadziło do przyspieszenia reepitelializacji i poprawy gojenia u 97 % zwierząt w trakcie 90-dniowej obserwacji (11).

Coraz większe zainteresowanie budzi także wykorzystanie MSC w medycynie regeneracyjnej skóry i inżynierii tkankowej. Badania eksperymentalne wskazują, że połączenie komórek macierzystych z hydrożelami, biomateriałami lub trójwymiarowymi rusztowaniami może dodatkowo zwiększać skuteczność regeneracji rozległych uszkodzeń skóry (42). Opisywano również pojedyncze przypadki zastosowania MSC w chorobach autoimmunologicznych skóry, takich jak pęcherzyca liściasta, gdzie terapia komórkowa pozwalała ograniczyć dawki glikokortykosteroidów i uzyskać częściową remisję zmian skórnych. Mimo obiecujących wyników klinicznych dermatologia regeneracyjna nadal pozostaje obszarem rozwijającym się. Dostępne badania obejmują zwykle niewielkie grupy pacjentów, różnią się źródłem komórek, schematami dawkowania oraz drogą podania. W praktyce klinicznej MSC należy obecnie traktować przede wszystkim jako terapię wspomagającą lub alternatywną dla pacjentów z chorobami opornymi na leczenie standardowe. Jednocześnie dynamiczny rozwój badań wskazuje, że dermatologia może w przyszłości stać się jednym z najważniejszych kierunków zastosowania terapii komórkowych u psów.

Podsumowanie i perspektywy rozwoju

Mezenchymalne komórki macierzyste stały się jednym z najważniejszych narzędzi rozwijającej się weterynaryjnej medycyny regeneracyjnej. W ciągu ostatnich kilkunastu lat terapie MSC przeszły drogę od eksperymentalnych procedur wykonywanych lokalnie w pojedynczych ośrodkach do coraz bardziej wystandaryzowanych produktów biologicznych rozwijanych zgodnie z wymaganiami nowoczesnego rynku farmaceutycznego. Obecnie najlepiej udokumentowane zastosowania kliniczne dotyczą ortopedii psów, szczególnie choroby zwyrodnieniowej stawów, a także przewlekłego

Największe Wyzwanie: Brak Standaryzacji



Ryc. 3. Główne wyzwania związane ze standaryzacją terapii mezenchymalnymi komórkami macierzystymi (MSC) w weterynarii. Różnice dotyczą m.in. źródła komórek, liczby pasażu hodowlanych, dawkowania oraz schematów terapeutycznych, co utrudnia bezpośrednie porównanie wyników badań klinicznych i ocenę rzeczywistej skuteczności terapii.

zapalenia jamy ustnej kotów (FCGS). Coraz więcej danych dotyczy również dermatologii, okulistyki oraz wybranych chorób neurologicznych i immunologicznych. W większości wskazań działanie MSC ma charakter przede wszystkim immunomodulacyjny i parakryny, a nie bezpośrednio regeneracyjny. Aktualne dane wskazują, że efekt terapeutyczny wynika głównie z wpływu komórek na mikrośrodowisko tkankowe, odpowiedź zapalną oraz regulację aktywności układu odpornościowego. Z klinicznego punktu widzenia oznacza to, że MSC należy traktować przede wszystkim jako terapię modulującą przebieg choroby i ograniczającą przewlekły stan zapalny, a nie uniwersalną metodę „odbudowy tkanek”.

Największym ograniczeniem obecnych terapii pozostaje brak standaryzacji. Poszczególne badania różnią się źródłem komórek, sposobem ich izolacji i namnażania, liczbą pasażu, dawką, drogą podania oraz schematem terapeutycznym (Rycina 3). Utrudnia to bezpośrednie porównanie wyników i ocenę rzeczywistej skuteczności klinicznej. Problem ten ma szczególne znaczenie w weterynarii, gdzie obok produktów rozwijanych zgodnie z wymaganiami EMA lub FDA nadal funkcjonują liczne procedury wykonywane lokalnie, bez pełnej standaryzacji jakości biologicznej preparatu. Jednocześnie należy podkreślić, że większość dostępnych badań wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa terapii MSC u psów i kotów. Działania niepożądane mają zazwyczaj charakter łagodny i przejściowy, a dotychczasowe dane nie wskazują jednoznacznie na zwiększone ryzy-

ko nowotworzenia przy prawidłowo przygotowanych produktach komórkowych. Rozwój metod kontroli jakości, ograniczanie liczby pasażu hodowlanych oraz wdrażanie procedur GMP znacząco poprawiły bezpieczeństwo nowoczesnych terapii komórkowych w porównaniu z pierwszym okresem rozwoju tej dziedziny. O ile przez wiele lat w badaniach nad MSC dominowały obserwacje na modelu psim i końskim, o tyle aktualnie coraz więcej danych dotyczy kotów. Regularnie pojawiają się wartościowe publikacje dotyczące zastosowania komórek macierzystych głównie w chorobach wewnętrznych kotów. Choć w wielu przypadkach to badania pilotażowe i wymagają m.in. protokołów podania (dawka, droga, częstotliwość), to ich wyniki są obiecujące. Istotnym kierunkiem rozwoju rynku jest przechodzenie od autologicznych terapii wykonywanych dla pojedynczego pacjenta do gotowych allogeniczných produktów typu „off-the-shelf”. Trend ten jest szczególnie widoczny w Europie, gdzie rozwijane są pierwsze wystandaryzowane weterynaryjne produkty komórkowe dla psów i kotów. Równolegle coraz większe znaczenie zyskują produkty typu cell-free, oparte na sekretomie MSC i pęcherzykach zewnątrzkomórkowych, które mogą w przyszłości częściowo rozwiązać problemy związane ze zmiennością biologiczną żywych komórek (Rycina 4).

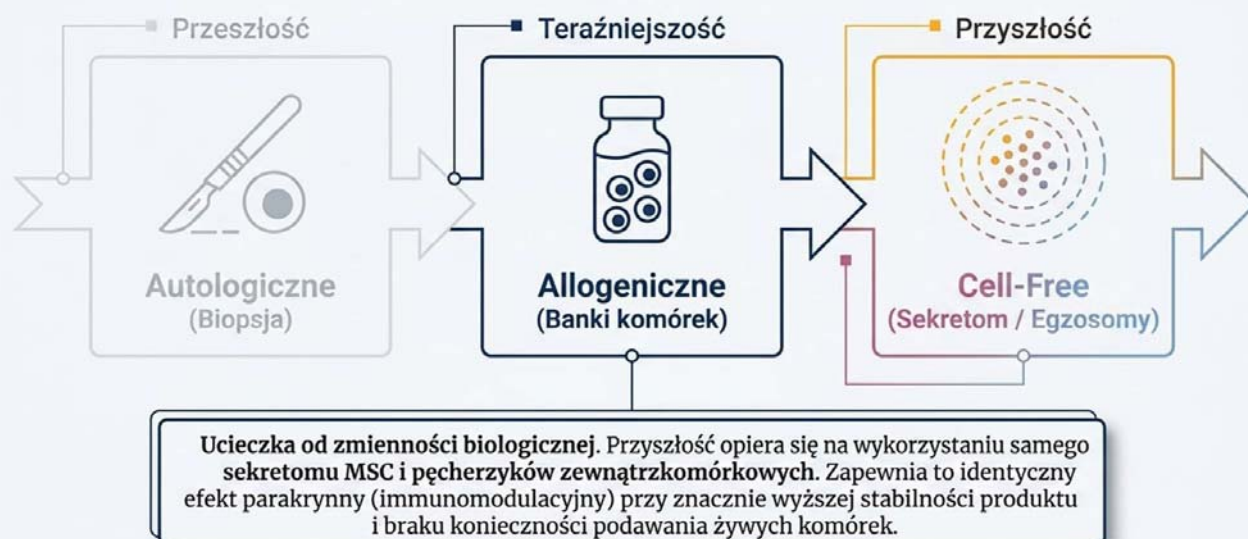
W najbliższych latach dalszy rozwój weterynaryjnych terapii MSC będzie zależał przede wszystkim od jakości badań klinicznych, standaryzacji procesów produkcyjnych oraz identyfikacji markerów potencji pozwalających przewidywać sku-

teczność biologiczną produktu. Kluczowe znaczenie będzie miało również określenie, w których wskazaniach MSC rzeczywiście przynoszą klinicznie istotną korzyść, a w których pozostają jedynie obiecującą koncepcją biologiczną. ●

Piśmiennictwo

- Armitage M. N., Beauchamp G., Roush J. K., Moreau M., Troncy E.: Retrospective evaluation of mesenchymal stem cell therapy in dogs affected by chronic musculoskeletal disorders refractory to conventional treatment. „Front. Vet. Sci.”, 2023, 10, 1185621.
- Arzi B., Clark K. C., Sundaram A., Spriet M., Verstraete F. J. M., Walker N. J., Borjesson D. L.: Therapeutic efficacy of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells for refractory feline chronic gingivostomatitis. „Stem Cells Transl. Med.”, 2017, 6, 1710-1722.
- Arzi B., Mills-Ko E., Verstraete F. J. M., Kol A., Walker N. J., Badgley M. R., Fazel N., Murphy W. J., Vapniarsky N., Borjesson D. L.: Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. „Stem Cells Transl. Med.”, 2016, 5, 75-86.
- Beerts C., Broeckx S. Y., Depuydt E., Tack L., Van Hecke L., Chiers K., Van Brantegem L., Duchateau L., Van de Walle G. R., Spaas J. H.: Low-dose xenogeneic mesenchymal stem cells target canine osteoarthritis through systemic immunomodulation and homing. „Arthritis Res. Ther.”, 2023, 25, 190.
- Bittencourt M. K., Barros M. A., Martins J. F., Vasconcellos J. P., Morais B. P., Pompeia C., Bittencourt M. D., Evangelho K. D., Kerkis I., Wenceslau C. V.: Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in dogs with keratoconjunctivitis sicca. „Cell Med.”, 2016, 8, 63-77.
- Brondeel C., Chiers K., Duchateau L., Geris L., Spaas J. H.: Mesenchymal stem cell therapy in canine osteoarthritis research: Experientia docet—Experience will teach us. „Front. Vet. Sci.”, 2021, 8, 668881.
- Cabon Q., Febre M., Gomez N., Cachon T., Pillard P., Carozzo C., André M., Delecroix B., Genevois J. P., Viguier E.: Long-term safety and efficacy of single or repeated intra-articular injection of allogeneic neonatal mesenchymal stromal cells for managing pain and lameness in moderate-to-severe canine osteoarthritis without anti-inflammatory pharmacological support: Pilot clinical study. „Front. Vet. Sci.”, 2019, 6, 10.
- Caplan A. I., Correa D.: The MSC: An injury drugstore. „Cell Stem Cell”, 2011, 9, 11-15.
- Cho H. S., Song W. J., Nam A., Li Q., An J. H., Ahn J. O., Kim H. T., Park S. M., Ryu M. O., Kim M. C., Kim J. H., Youn H. Y.: Intravenous injection of allogeneic canine mesenchymal stem cells in 40 client-owned dogs: A safety assessment in veterinary clinical trials. „BMC Vet. Res.”, 2024, 20, 375.
- Eggenhofer E., Benseler V., Kroemer A., Popp F. C., Geissler E. K., Schlitt H. J., Baan C. C., Dahlke M. H., Hoogduijn M. J.: Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. „Front. Immunol.”, 2012, 3, 297.
- Enciso N., Avedillo L., Fermín M. L., Frago C., Tejero C.: Cutaneous wound healing: Canine allogeneic ASC therapy. „Stem Cell Res. Ther.”, 2020, 11, 261.
- Falcão M. S. A., Brunel H. D. S. S., Peixer M. A. S., Dallago B. S. L., Costa F. F., Queiroz L. M., Campbell P., Malard P. F.: Effect of allogeneic mesenchymal stem cells on corneal wound healing in dogs. „J. Tradit. Complement. Med.”, 2019, 10, 440-445.
- Fayaz H. C., Giannoudis P. V., Vrahas M. S., Smith R. M., Moran C., Pape H. C., Krettek C.: The role of stem cells in fracture healing and nonunion. „Int. Orthop.”, 2011, 35, 1587-1597.
- Gugjoo M. B., Chandra V., Wani M. Y., Dhama K., Sharma G. T.: Mesenchymal stem cell research in veterinary medicine. „Curr. Stem Cell Res. Ther.”, 2018, 13, 645-657.

Ewolucja Terapii: W Kierunku Cell-Free



NotebookLM

Ryc. 4. Ewolucja terapii opartych na mezenchymalnych komórkach macierzystych (MSC) – od autologicznych terapii przygotowywanych indywidualnie dla pacjenta, przez wystandaryzowane produkty allogeniczne typu „off-the-shelf”, aż do nowoczesnych strategii cell-free wykorzystujących sekretom i egzozomy MSC jako główne mediatory efektu terapeutycznego.

15. Harman R. M., Carlson K., Gaynor J., Gustafson S., Dhupa S., Clement K., Hoelzler M., McCarthy T., Schwartz P., Adams C.: A prospective, randomized, masked, and placebo-controlled efficacy study of intra-articularly injected allogeneic adipose stem cells for the treatment of osteoarthritis in dogs. „Front. Vet. Sci.”, 2016, 3, 81.
16. Kaur G., Ramirez A., Xie C., Gammill V., Wang Y., Wolf Z., Kisseberth W. C., London C. A.: A double-blinded placebo-controlled evaluation of adipose-derived mesenchymal stem cells in treatment of canine atopic dermatitis. „Vet. Res. Commun.”, 2022, 46, 251-260.
17. Kriston-Pál É., Czibula Á., Gyuris Z., Balka G., Seregi A., Sükösd F., Kiss-Tóth E., Monostori É., Uher F.: Characterization and therapeutic application of canine adipose mesenchymal stem cells to treat elbow osteoarthritis. „Can. J. Vet. Res.”, 2020, 84, 73-78.
18. Lalu M. M., McIntyre L., Pugliese C., Fergusson D., Winston B. W., Marshall J. C., Granton J., Stewart D. J.: Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): A systematic review and meta-analysis of clinical trials. „PLoS One”, 2012, 7, e47559.
19. Maki C. B., Beck A., Wallig M., Siedenburgh J., Dinser R., Bartlett S., Price L., Leslie M., Schlehr M., Hematti P., Koch T. G.: Intra-articular administration of allogeneic adipose derived mesenchymal stem cells reduces pain and lameness in dogs with hip osteoarthritis: A double blinded, randomized, placebo controlled pilot study. „Front. Vet. Sci.”, 2020, 7, 570401.
20. Mitani K., Ito Y., Takene Y., Inaba T.: Evaluation of the quality of life-enhancing effect of allogeneic feline adipose mesenchymal stem cells in cats with osteoarthritis: A pilot study. „Res. Vet. Sci.”, 2025, 182, 105470.
21. Mumaw J. L., Schmiedt C. W., Breidling S., Sigmund A., Norton N. A., Thoreson M., Hendrix K., Czarnecki-Maulden G., Platt S. R., Franklin S. P., Olby N. J.: Feline mesenchymal stem cells and supernatant inhibit reactive oxygen species production and T cell proliferation. „Res. Vet. Sci.”, 2015, 103, 60-69.
22. Novaes R. V., Hill J. E. B. T., Hill A. B. T.: Efficacious cellular therapy of descemetocoele in a dog. „Can. Vet. J.”, 2023, 64, 31-33.
23. Palafox-Herrera P., Ortiz-Aviles Y. N., Ruelas-Aviles R., Ruelas-Vogel D., Mosco-Fierro D., Mesa-Díaz D., Esquivel D.: Use of mesenchymal stem cells in corneal ulcers in dogs: A case report. „Mathews J. Vet. Sci.”, 2023, 7, 1-5.
24. Pereira A. L., Bittencourt M. K. W., Barros M. A., Malago R., Panattoni J. F. M., de Moraes B. P., Vasconcellos J. P. C.: Subconjunctival use of allogeneic mesenchymal stem cells to treat chronic superficial keratitis in German shepherd dogs: Pilot study. „Open Vet. J.”, 2022, 12, 744-752.
25. Prockop D. J., Oh J. Y.: Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): Role as guardians of inflammation. „Mol. Ther.”, 2012, 20, 14-20.
26. Punzón C., Navarro A., Martín-Puig D., Blanco B., Ferrer I., Galán A., Fontecha C. G., Vela C., Carrillo J. M.: Intra-articular injection of equine umbilical cord mesenchymal stem cells is safe and potentially efficacious in dogs with osteoarthritis: A randomized placebo-controlled clinical trial. „Front. Vet. Sci.”, 2022, 9, 977025.
27. Quimby J. M., Borjesson D. L.: Mesenchymal stem cell therapy in cats: Current knowledge and future potential. „J. Feline Med. Surg.”, 2018, 20, 208-216.
28. Quimby J. M., Webb T. L., Habenicht L. M., Dow S. W.: Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: Results of three sequential pilot studies. „Stem Cell Res. Ther.”, 2013, 4, 48.
29. Rivas I. L., Soltero-Rivera M., Vapniarsky N., Arzi B.: Stromal cell therapy in cats with feline chronic gingivostomatitis: Current perspectives and future direction. „J. Feline Med. Surg.”, 2023, 25, 1098612X231185395.
30. Schnabel L. V., Koch D. W.: Use of mesenchymal stem cells for tendon healing in veterinary and human medicine: getting to the „core” of the problem through a one health approach. „J. Am. Vet. Med. Assoc.”, 2023, 261, 1435-1442.
31. Seo M. S., Kang K. K., Oh S. K., Sung S. E., Kim K. S., Kwon Y. S., Yun S.: Isolation and characterization of feline Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells. „Vet. Sci.”, 2021, 8, 24.
32. Sgrignoli M. R., Silva D. A., Nascimento F. F., Nai G. A., Silva M. G., Leiva M., Laus J. L.: Reduction in the inflammatory markers CD4, IL-1, IL-6 and TNFα in dogs with keratoconjunctivitis sicca treated topically with mesenchymal stem cells. „Stem Cell Res.”, 2019, 39, 101525.
33. Shupiy O. V., Bokotko R. R., Savchuk T. L., Danilov V. B., Kladnytska L. V., Kharkevych Y. O., Pashchenko O. S., Blahyj R. S., Hraborenko N. I., Krystyniak Y. M.: Effectiveness of mesenchymal stem cells in uveitis in dogs, depending on the method of their administration. „Sci. Tech. Bull. State Sci. Res. Control Inst. Vet. Med. Prod. Food Addit. Anim. Biol.”, 2020, 21, 219-229.
34. Srirakoon N., Thayanunphat A., Teekasang T., Nimsuphan B.: Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for treating deep corneal ulcers and corneal perforation in cats: A retrospective study. „J. Feline Med. Surg.”, 2026, 28, 1098612X261423236.
35. Taechangam N., Walker N.J., Borjesson D.L.: Feline adipose-derived mesenchymal stem cells induce effector phenotype and enhance cytolytic function of CD8+ T cells. „Stem Cell Res Ther.” 2021 Sep 6; 12 (1): 495.
36. Ullah M., Liu D. D., Thakor A. S.: Mesenchymal stromal cell homing: Mechanisms and strategies for improvement. „iScience”, 2019, 15, 421-438.
37. Villatoro A. J., Alcohado C., Martín-Astorga M. C., Fernández V., Cifuentes M., Becerra J., Andrade J. A.: Regenerative therapy in ophthalmology using mesenchymal stem cells. „Vet. Ophthalmol.”, 2018, 21, 2-10.
38. Villatoro A. J., Fernández V., Claros S., Rico-Llanos G. A., Becerra J., Andrade J. A.: Use of adipose-derived mesenchymal stem cells in keratoconjunctivitis sicca in dogs: A pilot study. „Stem Cells Int.”, 2015, 2015, 527926.
39. Villatoro A. J., Hermida-Prieto M., Fernández V., Fariñas F., Alcohado C., Rodríguez-García M. I., Mariñas-Pardo L., Becerra J.: Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in dogs with refractory atopic dermatitis: Clinical efficacy and safety. „Vet. Rec.”, 2018, 183, 654.
40. Voga M., Adamic N., Vengust M., Majdic G.: Stem cells in veterinary medicine—Current state and treatment options. „Front. Vet. Sci.”, 2020, 7, 278.
41. Wei L. N., Wu C. H., Lin C. T., Liu I. H.: Topical applications of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate the canine keratoconjunctivitis sicca. „BMC Vet. Res.”, 2022, 18, 217.
42. Zubin E., Conti V., Leonardi F., Zanichelli S., Ramoni R., Groli S.: Regenerative therapy for the management of a large skin wound in a dog. „Clin. Case Rep.”, 2015, 3, 598-603.

Karolina Aleksandra Chodkowska,
e-mail: biuro@winfs.pl