**Rolul celulei mezenchimale intestinale in modularea raspunsului inflamator**

 **Dr. Didi Surcel**

 Reteaua celulara complexa existenta la nivelul epiteliului intestinal, care asigura integritatea structurala si functionala a aparatului digestiv, cuprinde alaturi de celulele epiteliale intestinale si alte doua categorii de celule: a) celulele ce apartin sistemului imun si b) celulele ce apartin sistemului mezenchimal.

Celulele stem mezenchimale (MSC) reprezinta o populatie de celule heterogene structural si functional, care impreuna cu celulele immune si flora comensala, asigura integritatea barierei intestinale si respectiv homeostazia intestinala Raspunsul imun la nivelul mucoasei intestinale are o caracteristica particulara pentru ca trebuie sa respecte o cerinta cu totul speciala, aceea de a actiona simultan diferentiat, tolerant fata de flora comensala si antigenele alimentare si distrugator si vehement fata de flora patogena..

Acceptand faptul ca trupul omenesc este un sistem energo-informational coerent, structurat din aceiasi materie fundamentala ca aceea a intregului univers si ca boala este un blocaj sau un dezechilibru in fluxul energetic al forte vitale, intelegem ca apărarea organismului faţă de agenţii microbieni, de celulele canceroase sau de structurile proprii, modificate, inseamna efortul conjugat al acestor celule de readucere la echilibru asigurand imbunatatirea comunicarii intercelulare. Ruperea barierei epiteliale cu invadarea florei bacteriene comensale, insotita de activarea celulelor imune, de productia excesiva de citokine inflamatoare , de comunicarea incoerenta a celulelor de la acest nivel, induce la dezvoltarea unui proces inflamator , care prin cronicizare sta la baza dezvoltarii bolilor inflamatorii intestinale. Principala sursă de miofibroblastI din ficat și pancreas se consideră a fi diferențierea celulelelor stelate și acest lucru poate apărea în plămâni, intestin, etc.Factorul de transformare si creștere β (TGFβ) este considerat a fi inductorul cheie al diferențierii miofibroblastelor MF).
**Tranzitia epitelial –mezenchimala** (EMT) apare în timpul dezvoltării embrionare dar si și în timpul procesului inflamator cronic, in cancerigeneza și in cursul metastazelor canceroase.

Mecanismul de reglare este procesul de baza care asigura refacerea homeostaziei tesutului supus unei injurii, indiferent , daca cauza indicerii dezordinei homeostaziei a fost de natura infectioasa, biochimica , biofizica sau fizic. Noul concept „SISTEMUL BIOLOGIC DE REGLARE BAZALA „ a fost postulatpt. Pentru prima data de SCHOEFIELD sub forma ipotezei unui mediu specializat al celulei stem in 1978. El a demonstrat ca nisa celulei stem este mai mult decat o locatie, indepartarea celulei din nisa este asociata cu pierderea unor capacitati functionale. Nisa are o serie de componente imune si nonimune,iar celula stem are relatii permannte cu componentele nisei celulare si non celulare. Principala sursă de miofibroblastI din ficat și pancreas se consideră a fi diferențierea celulelelor stelate și acest lucru poate apărea în plămâni, intestin, etc.Factorul de transformare si creștere β (TGFβ) este considerat a fi inductorul cheie al diferențierii miofibroblastelor MF).
Tranzitia epitelial –mezenchimala (EMT) apare în timpul dezvoltării embrionare dar si și în timpul procesului inflamator cronic, in cancerigeneza și in cursul metastazelor canceroase. În ciuda unui număr tot mai mare de dovezi care incriminează EMT în fibroza tisulară, studiile de urmărire a genealogiei nu au demonstrat EMT ca sursă de fibroză hepatică sau rinichi. EMT a fost sugerată ca o cauză a fistulelor persistente în boala Crohn

Lucrarea aduce in prim plan 2 elemente: a) necesitatea indepartarii blocajulului inca din fazele incipiente ale bolii si b) rolul benefic al Gemoterapiei, a carei mecanism de actiune implica exact aceste categorii de celule a caror functii modificate duc la o comunicare aberanta.

Niă celulei stem epiteliale intestinale este compusă din celule epiteliale, celule mezenchimale, membrană de bază și factori de creștere și factori de diferențiere solubili și celule asociate.

Genele reglate prin semnalizarea Wnt sunt exprimate preferențial în celule stem epiteliale intestinale sau progenitoare imediate .Astfel, unul dintre rolurile funcționale cheie ale celulelor mezenchimale din nișă este de a restrânge semnalizarea Wnt / β-catenin la celule stem intestinale sau celule precursoare timpurii și pentru a preveni orice activitate anormală a acestei căi proliferative în celulele epiteliale intestinale mature. Celulele mezenchimale stem sunt implicate major în imunitatea innascuta si adaptiva. Top of Form

Produsele microbiene care ajung la lamina propria pot activa raspunsul imun innascut prin intermediul receptorilor asemanatori cu moleculele asociate patologiei moleculare (TLRs).

TLR pe celulele care prezintă antigenul profesional (APC) cum ar fi macrofagele și celulele dendritice reglează eficiența prezentării antigenului la celulele T.
 Cu toate acestea, celulele stromale intestinale CD90 + (miofibroblasti și fibroblasti ), care cuprind până la 30% din populația de celule mononucleare lamina propria, exprimă, de asemenea, TLRs.

Celulele T CD4 + sunt factori centrali pentru imunitatea adaptivă si detin rolul imunoregulator asigurand eficienta in reactiile de aparare.

Majoritatea celulelor T CD4 + periferice gastrointestinale există ca limfocite de repaus , care pot fi activate rapid de către antigenii prezentați. Capacitatea celulelor stromale intestinale de a regla activarea limfocitelor prin exprimarea complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa I este larg acceptată. Sa sugerat că un efect antiproliferativ este o caracteristică fundamentală a tuturor celulelor stromale mezenchimale .
Recent, s-a demonstrat că celulele stromale mezenchimale pot contribui indirect la imunoregularea homeostatică prin inducerea celulelor T reglatoare (Treg).
Celulele Treg sunt un subset distinct din punct de vedere funcțional al limfocitelor care sunt implicate activ în menținerea toleranței imunologice în tractul gastrointestinal. MF intestinal care exprimă MHC clasa II poate induce limitarea răspunsurilor imune specifice .
**Inflamația intestinală** incepe cu implicarea celulei MSC si sfarseste tot cu interventia majora a FB si MF. La nivelul colonului MF exprimă receptori pentru liganzi și mediatori solubili , care sunt implicați în reglarea răspunsurilor celulelor imune profesionale atat în timpul proceselor imune cat si a toleranței ; in felul acesta, joacă probabil roluri importante în mecanismele de apărare imună la nivelul mucoasei intestinale. Mai mult, se pare că "aceste celule stromale chiar pot modifica calitatea, cantitatea și durata răspunsului inflamator".

**Răspunsul inflamator acut**  la produsele microbiene și la mediatorii imuni, are ca si element central MF intestinal , care produce un număr de citokine solubile, chemokine și factori de creștere care contribuie în mod decisiv la răspunsul inflamator. Unele dintre aceste molecule solubile (de exemplu, MCP-1, RANTES, IL-8) sunt esențiale în atragerea celulelor imune profesionale la locul inflamației acute; altele sunt necesare pentru activarea / diferențierea APC-urilor profesionale și a celulelor T (IL-6, TGF-β, GM-CSF) . Mai mult, acești mediatori pro-inflamatori solubili, precum și citokinele derivate din limfocite (IL-17, IL-22) care sunt produse în timpul izbucnirii active a răspunsurilor inflamatorii si pot conduce la amplificarea programului de semnalizare proinflamator în celule stromale mezenchimale.
Celulele stromale mezenchimale din organele limfoide periferice și secundare ,reglează în mod activ cinetica și natura celulelor inflamatorii prin interacțiuni mediate de contactul celular și prin condiționarea citokinelori locale, a chemokinelor și a factorilor de creștere.elulele stromale intestinale (miofibroblasti/M F/și fibroblasti /Fb/]) au un rol decisiv în rezolvarea inflamației cronice , care perpetua. Ca răspuns la produsele microbiene și peptidele dietetice care traversează bariera epitelială, MF intestinali pot fi activati pentru a produce mediatori proinflamatori și molecule care pot fie să regleze în jos inflamația, fie să ducă la inflamație cronică.
Se știe totusi puțin despre mecanismele prin care MF provoacă inflamație susținută.

 Pentru **rezolvarea inflamației** s- a sugerat că celulele **mezenchimale stromale** contribuie la rezolvarea sau la terminarea inflamației acute prin retragerea semnalelor de supraviețuire și normalizarea gradientilor mediatorului proinflamator care conduc fie la **apoptoza leucocitelor** infiltrate și / lăsați țesutul inflamat prin limfaticul de scurgere. Inducerea apoptozei celulelor stelate hepatice activate (o miofibroblastă hepatică) este sugerată ca un mecanism care contribuie la rezolvarea inflamației în ficat. Mai mult, administrarea sistemică a celulelor stem mezenchimale (MSC) a redus semnificativ inflamația indusă de un epsod polimicrobian.

Interesant este faptul că efectul antiseptic MSC a fost asociat cu promovarea genelor implicate în fagocitoză și uciderea bacteriana alaturi de nivele crescute de interferon-y, citokină asociată cu inflamația de tip **Th1 acută**. Mai mult, stimularea MF-urilor intestinale cu LPS și citokine proinflamatorii crește expresia și secreția PGE2, o moleculă de imunoregulator implicată în suprimarea răspunsurilor de tip Th1, și regenerarea epiteliilor.

In dezvoltaea procesului **Inflamator cronic**, MF poate contribui la bolile gastro-intestinale inflamatorii cronice, cum ar fi boala Crohn (CD), colita ulceroasă (UC), boala celiacă și alergia alimentară prin modificarea matricei, cresterea producției de citokine proinflamatorii, cu perturbarea echilibrului celulelor imune din mucoasele intestinale afectate,

 Astfel, este posibil ca MF de la nivelul mucoasei intestinale să prevină afecțiunile intestinale luate din țesuturile inflamate cronic prezintă un fenotip fundamental modificat în comparație cu celulele extrase din țesuturile normale la același loc anatomic.  S-a observat o secreție crescută de colagen prin fibroblastii inflamatorii ale bolii intestinale inflamatorii (IBD) ca răspuns la factorii profibrinogenici (PDGF, bFGF și TGFβ1). S-a demonstrat că MF derivati din UC au crescut expresia PD-L1, în timp ce miofibroblastii derivati din CD au prezentat scăderea expresiei acestei molecule în comparație cu martorii normali . Această modificare a expresiei PD-L1 a celulelor stromale poate contribui la dezechilibrul în răspunsurile imune Th1 / Th2 observate în timpul inflamației cronice asociate IBD.Înțelegerea funcției imune a celulelor stromale intestinale este departe de a fi completă. Studiile asupra celulelor stromale intestinale și a celor din alte organe parenchimatice atrag atentia asupra faptului ca celulele stromale sunt participanți activi la imunitatea innascuta și la reglarea celulelor imune profesionale în timpul imunității active sau a toleranței. Astfel, celulele stromale din lamina propria fac parte dintr-o rețea imună sofisticată în întregul corp de mamifere și joacă roluri importante în bolile inflamatorii intestinale.

**Celulele stromale intestinale(CSI**) sunt implicate in procesele inflamatorii cornice , care includ distructie tisulara, productie si raspuns la citokinele inflamatorii, activarea caii innascute a imunitatii, initierea angiogenezei si astfel se realizeaza tranzitia de la forma acuta la cea cronica a inflamatiei.

Interactunile celulare de tip **stromal- stromal** si **stromal-leucocite** au un rol major in comunicarea intercelulara din cadrul procesului inflamator, iar persistenta activarii fibroblastilor, reprezinta un alt argument major pentru intretinera procesului fibrotic. In prezent, exista suficienta evidenta ca aceste modificari in fenotipul si functia celulei stromale dealungul unui proces inflamator, persistent, sunt insotite de modificari proinflamatoare, epigenetice stromale,inscriptionate in „memoria inflamatorie”.Acest lucru a fost pus in evidenta in modelele cu colita, fapt ce a sugerat rolul celulelor stromale prin implicarea majora in patologia cronica inflamatorie a intestinului

Activarea CSI sub influienta factorului de necroza tumorala alfa (TNF-α) , secretat de celulele epiteliale intestinale , este suficienta pentru initierea procesului patologic. In boala Crohn, semnalizarea prin TNFR1 in celulele mezenchimale rezidente , este urmata de activarea CSI, cu cresterea rapida a moleculelor de adeziune (ICAM-1) si a metaloproteinazei matriceale (MMP), inainte ca celulele inflamatorii sa se infiltreze in epiteliul intestinal. Aceste semnale inflamatoare conduse prin TNFα, sunt egale patogenetic, indiferent daca orientarea semnalului inflamator este catre celula imuna hematopietica, sau celula mezenchimatoasa intestinala, iar rezultatele sunt un argument major in favoarea rolului jucat de celulele stromale in boala de intestin iritabil , boala Crohn, sau colita ulceroasa.

Potentialul de imprimare a alterarilor proinflamatorii al celulelor stromale vizand atat fenotipul cat si functia, dincolo de gradul de dezordine inflamatorie , atentionaza asupra necesitatiiutilizarii unor tehnici performante in deslusirea acestor mecanisme moleculare subtile. Mai mult, determinarea de similaritati si diferente intre fenotipul celulei stromale alterate, la nivelul unor tesuturi diferite , dar inflamate ( cum ar fi articulatiile si intestinul) va permite demonstrarea ca **raspunsul patologic al acestor tesuturi diferite este comun, si** ca este realizat **la nivelul tesutului mezenchimal ,**  astfel ca **” inflamatia stromala**” pare a fi calea care sa furnizeze multiple si noi posibilitati patologice dealungul inflamatiei cornice.

**Citokinele** sunt cunoscute de mult tmp ca **modulatori ai** reactiilor imune, dar mai putin ca mediatori functionali a inter-relatiei dintre celule stromale intestinale si celule epiteliale.Aceste interactiuni celulare sunt apparent legate de urmatoarele mecanisme:La acest nivel al blocajului comunicarii intercelulare intervine benefic terapia cu celule stem vegetale, respectiv Gemoterapia. Acest mod de tratament antiinflamator, detoxifiant, de drenaj a toxinelor din corp,ocupa un loc cu totul special, daorita faptului meristemul ,respectiv celula stem vegetala, comunica eficient, cu celula stem umana eficient, dat fiind prezenta de receptori membranari asemanatori, precum cei din clasa Toll LikeR. Gemoterapia se inscrie in categoria terapiilor viitoare de mare performanta, dat fiind capacitatea meristemelor de a interveni reglator, prin mecanism energetic, in reteaua complexa de celule si molecule biologic active, derivate din cele 3 mari sisteme: mezenchimal, hematoformator si vascular .