

(39)

Rola krążących komórek progenitorowych śródbłonna w rozwoju retinopatii wcześniaczej – badanie prospektywne

The role of circulating endothelial progenitor cells in the progression of retinopathy of prematurity – a prospective study

Anna Machalińska^{1,2}, Maciej Kotowski³, Krzysztof Safranow⁴, Joanna Lewandowska⁵,
Monika Modrzejewska², Jacek Rudnicki⁶, Ryszard Czajka⁵, Bogusław Machaliński³

¹ Z Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: dr hab. n. med. Barbara Wiszniewska

² Z Kliniki Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

³ Z Zakładu Patologii Ogólnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bogusław Machaliński

⁴ Z Zakładu Biochemii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dariusz Chlubek

⁵ Z Katedry Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ryszard Czajka

⁶ Z Kliniki Patologii Noworodka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek Rudnicki

Streszczenie:

Cel: retinopatia wcześniacza (ang. retinopathy of prematurity – ROP) stanowi najczęstszą przyczynę utraty widzenia u dzieci przedwcześnie urodzonych. Celem pracy jest prospektywna analiza związku zachodzącego między stężeniem mobilizowanych ze szpiku kostnego komórek progenitorowych śródbłonna (ang. endothelial progenitor cells – EPC) a rozwojem retinopatii wcześniaczej.

Materiał i metody: badaniem objęto 90 noworodków przedwcześnie urodzonych (23-36 Hbd) i 52 zdrowych dzieci urodzonych o czasie (>36 Hbd), które stanowiły grupę kontrolną. Odsetek krążących komórek EPC oceniano we krwi pępowinowej w chwili narodzin dziecka, a następnie we krwi obwodowej w 2. i 6. tygodniach życia noworodka. W dalszej obserwacji dokumentowano obecność retinopatii wcześniaczej oraz oceniano stopień jej zaawansowania.

Wyniki: w grupie wcześniaków, które w prospektywnej obserwacji rozwinęły objawy retinopatii wcześniaczej, wykazano istotnie wyższy odsetek komórek EPC we krwi pępowinowej. W odróżnieniu od noworodków donoszonych u wcześniaków z ROP stwierdzono wyraźnie zaznaczony spadek odsetka komórek EPC we krwi obwodowej w czasie, a stężenie analizowanych komórek w 6. tygodniu po urodzeniu było niższe niż u wcześniaków bez retinopatii.

Wnioski: wzrost odsetka komórek EPC we krwi pępowinowej dzieci przedwcześnie urodzonych, w tym także wcześniaków, które w dalszej obserwacji rozwinęły objawy retinopatii wcześniaczej, wskazuje, że krążące komórki progenitorowe śródbłonna aktywnie uczestniczą w tworzeniu naczyń krwionośnych w obrębie narządów unaczynionych, a ich liczba we krwi pępowinowej odzwierciedla stopień niedojrzałości narządowej. Spadek liczby krążących komórek EPC obserwowany w 6. tygodniu życia dziecka, w warunkach znacznej niedojrzałości siatkówki wynikającej z jej niedostatecznego unaczynienia, może przyczyniać się do zaburzenia procesu fizjologicznego wzrostu naczyń krwionośnych w jej obrębie.

Słowa kluczowe:

retinopatia wcześniacza, komórki progenitorowe śródbłonna, krew pępowinowa.

Summary:

Purpose: Retinopathy of prematurity (ROP) is the primary cause of visual impairment in preterm infants. There are available data confirming that circulating endothelial progenitor cells (EPCs) are involved in forming the growing network of blood vessels in the developing retina. In this study we sought to explore potential relationship between concentration of circulating bone marrow-derived EPCs and development of ROP in prospective study.

Material and methods: The study groups consisted of 90 preterm (23-36 weeks of gestational age), and 52 full-term control infants. EPCs were analyzed in cord blood (CB) and subsequently in peripheral blood (PB) in second and sixth week since delivery. The incidence and stage of ROP was prospectively documented in the preterm infants.

Results: EPC concentration in CB was considerably higher in the preterm infants developing ROP. In the preterm infants a noticeable decrease in PB EPC concentration within six weeks of the follow up was found, whereas in full-term infants EPC concentration was maintained at invariable level. Of note, in the sixth week since delivery, EPC concentration in preterm infants with ROP was lower compared to preterm infants without ROP.

Conclusions: Increase in CB EPC concentration in preterm infants, including those developing ROP, indicates that the circulating EPC cells contribute to the process of blood vessel formation, and their number in CB reflects the degree of prematurity. Impaired blood vessel formation within retina in the course of ROP may result from decrease in circulating EPC number observed at the sixth week since delivery.

Key words: Retinopathy of prematurity, endothelial progenitor cells, cord blood.

Retinopatia wcześniacza (ang. retinopathy of prematurity – ROP) stanowi najczęstszą przyczynę utraty widzenia u dzieci przedwcześnie urodzonych. Częstość występowania retinopatii jest odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego i urodzeniowej masy ciała (1). Problem ROP narasta w obliczu znaczącej poprawy opieki neonatologicznej i wzrostu przeżywalności noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała i współwystępującą niedojrzałością płodową (2). Chorobę charakteryzuje zaburzenie fizjologicznego rozwoju naczyń siatkówki, które prowadzi do niedotlenienia siatkówki obwodowej i wtórnej niekontrolowanej proliferacji naczyń. Tradycyjnie patogenezę ROP łączy się ze względną hiperoksją doświadczaną w pierwszych tygodniach po urodzeniu, która może wywierać supresyjny wpływ na wzrost naczyń krwionośnych i ich rozwój (3). Związek choroby z niedojrzałością płodową skłania jednak do poszukiwania innych czynników sprawczych, które biorą udział w procesach wzrostu i rozwoju i mogą jednocześnie współuczestniczyć w patofizjologii zmian w przebiegu ROP.

Przez wiele lat uważano, że regeneracja i tworzenie nowych naczyń krwionośnych w wieku dorosłym zachodzą jedynie w procesie angiogenezy, czyli drogą migracji i różnicowania się miejscowych komórek śródbłonna. Ten powszechnie zaakceptowany pogląd uległ zmianie w 1997 r., gdy Asahara i wsp. po raz pierwszy wykazali, że ludzka krew zawiera komórki frakcji leukocytarnej – komórki progenitorowe śródbłonna (ang. endothelial progenitor cells – EPC), zdolne w warunkach *in vitro* różnicować się w kierunku dojrzałych komórek endotelium (4). Stwierdzono także, że EPC rezydują i rozwijają się w szpiku kostnym, w określonych warunkach mogą jednak przechodzić do układu krążenia. Kolejne prace tego samego zespołu wskazywały na znaczący udział komórek EPC uwalnianych ze szpiku kostnego w procesie tworzenia naczyń krwionośnych w modelach zarówno fizjologicznej, jak i patologicznej neowaskularyzacji (5). Zaobserwowano, że niedotlenienie tkanek wywołuje wzrost liczby krążących EPC we krwi obwodowej. Sugeruje się zatem, że rezydujące komórki EPC mogą być uwalniane ze szpiku kostnego do krwiobiegu i brać udział w procesach nowotworstwa naczyniowego, które towarzyszy naprawie uszkodzonych organów (6).

Ewentualna rola komórek EPC w rozwoju ROP nie jest dotychczas precyzyjnie określona. Na podstawie dotychczasowych doniesień (7) nie można wykluczyć, że istnieje bezpośrednia zależność zachodząca między stężeniem szpikowych progenitorów śródbłonna a rozwojem retinopatii, brak jest jednak badań klinicznych na tym obszarze. W związku z powyższym w niniejszej pracy podjęto próbę określenia, jaka jest potencjalna rola krążących komórek progenitorowych śródbłonna w patogeniezie ROP w badaniu prospektywnym.

Cel

Celem pracy jest prospektywna analiza związku, jaki zachodzi między stężeniem mobilizowanych ze szpiku kostnego komó-

rek progenitorowych śródbłonna a rozwojem retinopatii wcześniaczej. Odsetek krążących komórek EPC oceniano we krwi pępowinowej przy narodzinach dziecka, a następnie we krwi obwodowej w 2. i 6. tygodniach życia noworodka.

Materiał i metody

Badanie miało charakter prospektywny. Do badania zakwalifikowano 142 noworodków urodzonych w Klinice Położnictwa i Neonatologii PUM w okresie od października 2007 r. do maja 2010 r. Badaniem objęto 90 noworodków przedwcześnie urodzonych (23-36 Hbd) i 52 zdrowych dzieci urodzonych o czasie (>36 Hbd), które stanowiły grupę kontrolną. Za kryteria wykluczające z badania uznano wrodzone anomalie genetyczne, siniczne wady serca, przewlekłe niedotlenienie wewnątrzmaciczne – zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania (ang. intrauterine growth retardation – IUGR), transfuzje wymiennej krwi oraz brak zgody ze strony rodziców. W każdym przypadku zbierano dokładny wywiad dotyczący wieku ciążowego dziecka, masy ciała, oceny noworodka w skali Apgar, rodzaju porodu, a także powikłań okresu okołoporodowego.

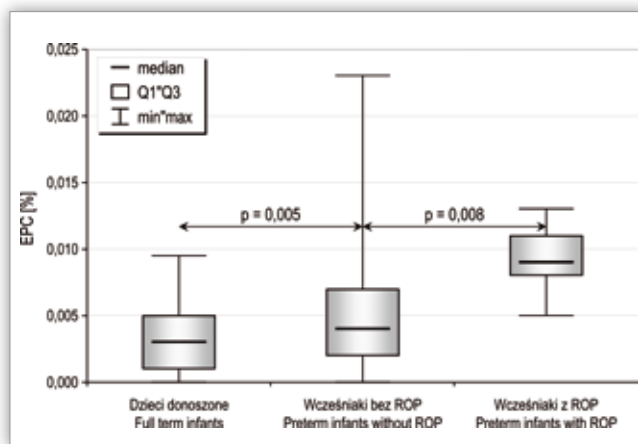
Krew pępowinową (~7 ml) oraz krew żylną (~1 ml) pobierano do probówek zawierających antykoagulant (EDTA). Następnie krew wirowano (2000 rpm, 4°C, 10 min), odciągano osocze, po czym komórki jądrzaste krwi obwodowej (KJKO) izolowano ze świeżo pobranych próbek krwi, usuwając erytrocyty w obecności buforu hipotonicznego BD PharM Lyse Ammonium Chloride Lysing Reagent (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Odsetek krążących komórek EPC oznaczano cytometrem przepływowym LSR II (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). W celu ilościowej analizy powyższej populacji komórkowej we krwi fenotyp komórek EPC określono jako CD34⁺CD133⁺CD144⁺. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej.

Ocenę dna oka w badanej grupie wcześniaków przeprowadzano w znieczuleniu kroplowym, po rozszerzeniu źrenicy 0,5% cyklopentolatem i 2,5% neosynergyną, za pomocą wziernika pośredniego Fissona oraz soczewki 28,00 D. Obecność retinopatii wcześniaczej oraz jej stopień zaawansowania oceniano zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Retinopatii Wcześniaczej (8). Do grupy wcześniaków z ROP klasyfikowano dzieci z retinopatią wcześniaczą w fazie proliferacyjnej (stadium 3. lub wyżej).

Podczas analizy statystycznej do oceny różnic w wielkości mierzonych parametrów między trzema badanymi grupami zastosowano test ANOVA Kruskala-Wallis dla porównania trzech grup i następnie test U Manna-Whitneya. Z uwagi na odbiegające od normalnego rozkładu badanych parametrów przedstawiono ich mediany, kwartyle oraz wartości minimalne i maksymalne. Różnice w wartościach zmiennych nominalnych między grupami analizowano testem χ^2 oraz dokładnym dwustronnym testem Fishera. Siłę korelacji między zmiennymi oceniano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana (Rs). Jako próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W tabeli I zestawiono charakterystykę kliniczną noworodków w poszczególnych grupach z uwzględnieniem powikłań okresu okołoporodowego. Grupy nie różniły się istotnie między sobą w zakresie rozkładu płci. Średnia różnica wieku ciążowego przy urodzeniu między noworodkami przedwcześnie urodzonymi, które w dalszej obserwacji manifestowały objawy retinopatii wcześniaczej, a wcześniakami bez rozwiniętej retinopatii wynosiła 7,5 tygodnia. Wcześniaki z ROP wykazywały zatem zgodnie z powyższym mniejszą masę urodzeniową (940 vs 2195 g) oraz niższy Apgar (4 vs 8). W grupie wcześniaków z retinopatią zaobserwowano ponadto istotnie wyższą częstość występowania powikłań okresu okołoporodowego niż w grupie wcześniaków bez retinopatii. Do najczęściej rozpoznawanych powikłań występujących w czasie 6-tygodniowej, prospektywnej obserwacji klinicznej u noworodków rozwijających ROP należały infekcje, krwawienia dokomorowe (ang. IntraVentricular Haemorrhage – IVH), zespół błon szklistych (ang. Respiratory Distress Syndrome – RDS) oraz dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. BronchoPulmonary Dysplasia – BPD). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości występowania martwiczego zapalenia jelit (ang. Necrotizing Enterocolitis – NEC) między obiema grupami wcześniaków.



Ryc. 1. Odsetek progenitorów endotelialnych we krwi pępowinowej wcześniaków z retinopatią, wcześniaków bez retinopatii oraz dzieci urodzonych o czasie. Wartości wyrażono jako procent wszystkich komórek jądrzastych krwi obwodowej. Q1-Q3 – kwartyle górny i dolny.

Fig. 1. Percentages of endothelial progenitor cells circulating in cord blood of preterm infants with ROP, preterm infants without ROP and full-term babies. The values are expressed in percentage of the total peripheral blood nuclear cells. Q1-Q3 – upper and lower quartiles.

Parametry/ Parameters	Wcześniaki bez retinopatii/ Preterm infants without ROP N = 84	Wcześniaki z retinopatią/ Preterm infants with ROP N = 6	p ^a
	Średnia ± SD (Mediana) lub n (%) Mean ± SD (Median) or n (%)	Średnia ± SD (Mediana) lub n (%) Mean ± SD (Median) or n (%)	
Wiek urodzeniowy (tyg.)/ Gestational age at birth (wks)	33,3 ± 2,6 (34)	27,5 ± 3,4 (26,5)	0,0005
Urodzeniowa masa ciała (g)/ Body weight at birth (g)	2226,9 ± 563,8 (2195)	999,2 ± 251,9 (940)	<0,0001
Płeć (M/K)/ Sex (M/F)	51 /33	5/1	0,09
Cesarskie cięcie/ Cesarean section	33 (39%)	2 (33%)	0,005
Ocena w skali Apgar/ Apgar score	8,0 ± 1,8 (8)	4,8 ± 3,0 (4)	0,01
Krwawienia dokomorowe/ Intraventricular haemorrhage	14 (17%)	5 (83%)	0,009
Zespół błon szklistych/ Respiratory distress syndrome	13 (15%)	5 (83%)	0,001
Dysplazja oskrzelowo-płucna/ Bronchopulmonary dysplasia	2 (2%)	5 (83%)	<0,0001
Martwicze zapalenie jelit/ Necrotizing enterocolitis	2 (2%)	1 (16%)	0,50
Zakażenia/ Infection	24 (28%)	6 (100%)	<0,0001

^a Mann-Whitney test for quantitative variables and Fisher's exact bilateral test for qualitative variables

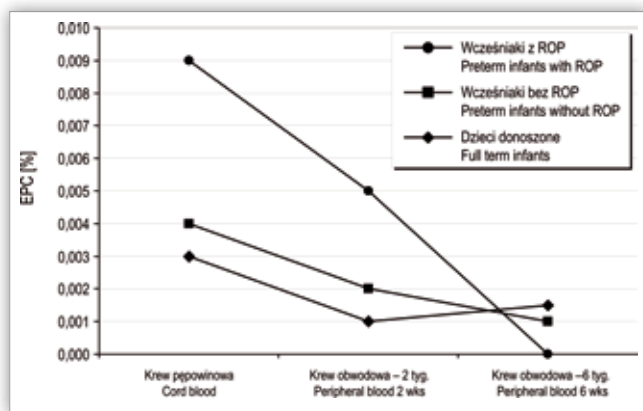
^a Test Manna-Whitneya dla zmiennych mierzalnych i dokładny dwustronny test Fishera dla zmiennych nominalnych

Tab. I. Charakterystyka kliniczna wcześniaków w poszczególnych grupach.

Tab. I. Clinical characteristics of the study groups.

Rycina 1. przedstawia zestawienie porównujące stężenia krążących komórek EPC we krwi pępowinowej noworodków w badanych grupach. W grupie dzieci przedwcześnie urodzonych odsetek krążących komórek EPC był znamienne wyższy niż w grupie dzieci urodzonych o czasie (mediana odpowiednio: 0,006% i 0,002%, p = 0,005). W grupie wcześniaków, które w dalszej obserwacji rozwinęły objawy retinopatii wcześniaczej, wykazano istotnie wyższy odsetek komórek EPC we krwi pępowinowej (mediana: 0,009%) niż w grupie wcześniaków bez retinopatii (mediana: 0,004%, p = 0,008). Zaobserwowano po-

nadto silną ujemną korelację między stężeniem komórek EPC we krwi pępowinowej a oceną noworodka w skali Apgar (Rs = -0,29, p = 0,0057). Oznacza to, że niskim wartościom skali Apgar przy urodzeniu towarzyszyły wyższe stężenia krążących komórek EPC. Podobną ujemną zależność zaobserwowano w odniesieniu do urodzeniowego wieku dziecka, przy czym różnica ta była na granicy istotności statystycznej (Rs = -0,19, p = 0,068). Stwierdzono poza tym, że odsetek krążących komórek EPC był wyższy u chłopców niż u dziewczynek (0,006 ± 0,005 vs 0,004 ± 0,003%, p = 0,047), a także u dzieci urodzonych



Ryc. 2. Kinetyka zmian stężenia krążących komórek EPC w czasie, w chwili narodzin oraz w 2. i 6. tygodniach po urodzeniu w poszczególnych grupach badanych noworodków. Wartości wyrażono jako procent wszystkich komórek jądrzastych krwi obwodowej i przedstawiono ich mediany.

Fig. 2. Kinetics of changes in EPCs concentrations over time, at birth and in second and sixth week follow-up in preterm infants with ROP, preterm infants without ROP and full-term babies. The values are expressed in percentage of the total peripheral blood nuclear cells and medians are shown.

drogą cięcia cesarskiego niż u noworodków urodzonych drogami natury ($0,013 \pm 0,01$ vs $0,008 \pm 0,009\%$, $p = 0,027$).

Na kolejnym etapie badań poddano analizie porównawczej kinetykę zmian stężenia komórek EPC ocenianych we krwi obwodowej po 2 oraz 6 tygodniach od dnia urodzenia. W grupie dzieci urodzonych o czasie nie stwierdzono istotnych zmian odsetka krążących komórek EPC we krwi w obserwowanym przedziale czasowym, co oznacza, że stanowią one stabilną populację komórkową obecną we krwi dziecka po jego urodzeniu (ryc. 2). W odróżnieniu od noworodków donoszonych u wcześniaków stwierdzono natomiast wyraźny spadek stężenia analizowanych komórek, zauważalny już po upływie 2 tygodni od urodzenia, a znamienne statystycznie w 6. tygodniu życia wcześniaka ($p = 0,001$). W grupie wcześniaków, które w dalszej obserwacji rozwinęły objawy retinopatii wcześniaczej, stwierdzono analogiczny, lecz bardziej jeszcze zaznaczony spadek odsetka komórek EPC we krwi obwodowej w czasie, a stężenie analizowanych komórek w 6. tygodniu po urodzeniu było niższe niż u wcześniaków bez retinopatii. Mała liczebność grupy wcześniaków z ROP stanowiła jednak istotne ograniczenie analizy statystycznej.

Dyskusja

Wzrost naczyń krwionośnych w rozwijającej się siatkówce oka i ich formowanie się stanowią kluczowy element w procesie jej prawidłowego dojrzewania. Wszelkie jakościowe i ilościowe zaburzenia w zakresie regulacji proliferacji komórek śródbłonka naczyń mogą prowadzić do niedotlenienia tkanki i inicjować patologiczne nowotworzenie naczyń ze wszystkimi niekorzystnymi konsekwencjami (9). Jednym z najważniejszych elementów w tym procesie jest dostępność komórek zdolnych do tworzenia waskulatury tkankowej. W przeprowadzonych badaniach dokonano zatem oceny stężenia mobilizowanych ze szpiku kostnego progenitorów endotelialnych we krwi pępowinowej badanych noworodków. Wykazano, że u przedwcześnie urodzonych dzieci stężenie krążących komórek EPC było istotnie wyższe niż u dzieci urodzonych o czasie. Ponadto odsetek analizowanych komórek

we krwi pępowinowej wcześniaków, które w dalszej obserwacji rozwinęły objawy retinopatii wcześniaczej, był zamiennie wyższy w porównaniu do wartości odnotowanych w grupie wcześniaków bez retinopatii. Można zatem domniemywać, że krążące progenitory endotelialne aktywnie uczestniczą w tworzeniu naczyń krwionośnych w obrębie narządów unaczynionych, a ich liczba we krwi pępowinowej odzwierciedla stopień niedojrzałości narządowej. Zaobserwowano również ujemną korelację, jaka zachodzi między liczbą komórek EPC we krwi pępowinowej a oceną noworodka w skali Apgar. Większe stężenie krążących progenitorów endotelialnych we krwi może zatem odzwierciedlać głębszą niedojrzałość narządową u tych noworodków. Analogiczną zależność zaobserwowano w odniesieniu do wieku ciążowego. Odsetek komórek EPC we krwi wzrasta zatem w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania, w warunkach strukturalnego rozwoju waskulatury narządowej. Większa liczba komórek EPC we krwi pępowinowej dzieci przedwcześnie urodzonych, w tym także wcześniaków, które w dalszej obserwacji rozwinęły objawy retinopatii wcześniaczej, może stanowić zatem konsekwencję niedojrzałości narządowej na poziomach lokalnym i ogólnoustrojowym.

W dalszej części badań dokonano oceny kinetyki zmian stężenia krążących komórek EPC w czasie – 2 i 6 tygodni po urodzeniu. Poziom krążących progenitorów endotelialnych w grupie noworodków donoszonych utrzymywał się na stałym, względnie niskim poziomie, co może wskazywać, że na tym etapie rozwoju osobniczego poszczególne narządy unaczynione osiągnęły dojrzałość wystarczającą do podjęcia swoich normalnych funkcji fizjologicznych. W odróżnieniu od dzieci urodzonych o czasie wyjściowo duża liczba komórek EPC we krwi pępowinowej wcześniaków stopniowo zmniejszała się, osiągając w 6. tygodniu życia wielkość zbliżoną do wartości obserwowanych u noworodków donoszonych. Rola komórek EPC w rozwoju powikłań wcześniaczych nie została jednak jednoznacznie określona. Otwarte pozostaje zagadnienie, czy spadek stężenia krążących komórek EPC u wcześniaków stanowi przyczynę rozwoju nieprawidłowości i chorób okresu okołoporodowego związanych z przedwczesnym porodem, czy jest ich konsekwencją. Można przypuszczać, że spadek stężenia komórek EPC obserwowany w pierwszych 6 tygodniach po urodzeniu może być związany ze stopniowym dojrzewaniem tkanek i narządów i w konsekwencji zmniejszającym się zapotrzebowaniem na komórki EPC. Nie można jednak wykluczyć, że przyspieszone zmniejszanie się puli krążących EPC w czasie może sprzyjać rozwojowi powikłań. Spadek liczby krążących progenitorów śródbłonka może stanowić bowiem konsekwencję stosowanych transfuzji, towarzyszących zakażeń, czy wreszcie znacznej utraty krwi pępowinowej w czasie porodu. Warto zwrócić uwagę na fakt, że noworodki przedwcześnie urodzone, zwłaszcza przed 30. tygodniem ciąży, tracą wraz z krwią pępowinową i łożyskową proporcjonalnie znacznie więcej krążących komórek (50-70% utraty objętości krwi obwodowej w popłodzie) niż dzieci urodzone o czasie (22-28%). W tym aspekcie utrata na tak wczesnym etapie życia wartościowej i licznej populacji EPC może mieć głębokie konsekwencje patofizjologiczne dla prawidłowego rozwoju naczyń w dojrzewającej siatkówce oka. Podczas przeprowadzonej prospektywnej analizy zaobserwowano niższy odsetek krążących we krwi obwodowej komórek EPC u wcześniaków, które w dalszej obserwacji rozwinęły objawy retinopatii wcześniaczej. Dane z literatury światowej jednoznacznie wskazują, że pierwsze objawy retinopatii pojawiają się zwykle około 30.-32. tygodnia

wieku skorygowanego, co oznacza, że dziecko urodzone w 26. tygodniu ciąży osiągnie 32. tydzień wieku skorygowanego w 6. tygodniu życia. Spadek liczby krążących komórek EPC obserwowany w 6. tygodniu życia dziecka, w warunkach znacznej niedojrzałości siatkówki, która wynika z jej niedostatecznego unaczynienia, może zatem przyczynić się do zaburzenia procesu fizjologicznego wzrostu naczyń krwionośnych w dojrzewającej siatkówce. Nie można więc wykluczyć, że deficyt krążących EPC w warunkach wciąż dużego na nie zapotrzebowania może sprzyjać rozwojowi retinopatii wcześniaczej. Powyższa hipoteza wymaga jednak potwierdzenia w dalszych prospektywnych badaniach przeprowadzonych na większej grupie chorych.

Można wyrazić nadzieję, że przedstawione wyniki przyczynią się do pełniejszego poznania patogenetyki ROP oraz wyznaczenia nowych strategii prewencji i leczenia. Warto podkreślić, że podejmowane są już pierwsze próby zapobiegania powikłaniom wcześniactwa, w tym ROP. W ośrodku szczecińskim PUM trwają badania nad zastosowaniem autohemotransfuzji krwi pępowinowej, bogatej w różne rodzaje komórek macierzystych i progenitorowych, w tym komórek EPC, zamiast stosowanej tradycyjnie transfuzji masy erythrocytarnej. Takie postępowanie ma na celu przywrócenie pierwotnej puli krążących komórek macierzystych i progenitorowych, w tym komórek EPC, co może mieć decydujący wpływ na rozwój siatkówki dojrzewającego wcześniaka.

Podsumowanie

Przedstawiona praca stanowi próbę przybliżenia potencjalnej roli krążących EPC w patogenetyce ROP. Uzyskane wyniki wskazują, że stężenie krążących progenitorów endotelialnych we wczesnym okresie życia osobniczego może determinować prawidłowy rozwój unaczynienia siatkówki oka. Chociaż wyniki badań wniosły znaczący wkład w wyjaśnienie roli komórek EPC w rozwoju retinopatii wcześniaczej, pełne poznanie wszystkich aspektów patogenetycznych ROP wymaga dalszych, pogłębionych badań.

Praca finansowana w ramach grantu POIG.01.01.02-00-109/09

Piśmiennictwo:

1. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM: *Retinopathy of prematurity in the United States*. Br J Ophthalmol 2008, 92, 320-325.
2. Modrzejewska M: *Retinopatia wcześniaków – patogenetyka i występowanie*. Annales Medicae Stetinensis 2006, Tom LII, Nr 1, 67-72.
3. Chen J, Smith LE: *Retinopathy of prematurity*. Angiogenesis 2007, 10, 133-140.
4. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM: *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science 1997, 275, 964-967.
5. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM: *Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization*. Circ Res 1999, 85, 221-228.
6. Shi Q, Rafii S, Wu MH, Wijelath ES, Yu C, Ishida A, Fujita Y, Kothari S, Mohle R, Sauvage LR, Moore MA, Storb RF, Hammond WP: *Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells*. Blood 1998, 92, 362-367.
7. Machalinska A, Modrzejewska M, Kotowski M, Dziedziczko V, Kucia M, Kawa M, Safranow K, Baskiewicz-Masiuk M, Modrzejewska A, Karczewicz D, Rudnicki J, Machalinski B: *Circulating stem cell populations in preterm infants: implications for the development of retinopathy of prematurity*. Arch Ophthalmol 2010, 128, 1311-1319.
8. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: *The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited*. Arch Ophthalmol 2005, 123, 991-999.
9. Fruttiger M.: *Development of the retinal vasculature*. Angiogenesis 2007, 10, 77-88.

Praca wpłynęła do Redakcji 26.01.2011 r. (1264)

Zakwalifikowano do druku 14.07.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Anna Machalińska
Klinika Okulistyki PUM
ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
annam@sci.pam.szczecin.pl