

А.А. Рунович, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛЕТочНОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

ИЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Поскольку регенеративный потенциал органов представлен регионарными стволовыми клетками, то клеточная трансплантация, по сути, является средством активации их пролиферации и дифференцировки. Угнетение функции регионарных стволовых клеток, влекущее за собой болезнь или процессы старения, авторы предлагают обозначать как болезнь регионарных стволовых клеток, а клеточную трансплантацию как средство лечения этой болезни.

Ключевые слова: клеточная терапия, регионарные стволовые клетки

PROBLEMS AND PROSPECTIVE OF CELLULAR TRANSPLANTOLOGY

A.A. Runovich, Yu.I. Pivovarov, T.E. Kuril'skaya

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

As long as regenerative potential of organs is presented by regional stem cells, cellular transplantology per se is a means of activation their proliferation and differentiation. The authors suggest to consider oppression of regional stem cells' function entailing a disease or ageing processes as a disease of regional stem cells, and cellular transplantation as a means of treatment of this disease.

Key words: cellular therapy, regional stem cells

В последние годы все более активно развивается новое направление в лечении многих патологических процессов, которое обозначается как регенеративная терапия. На первый взгляд принцип нового подхода чрезвычайно прост — не лечить «больные» клеточные сообщества поврежденного болезнью органа, а индуцировать процесс регенерации, заменить поврежденные клетки на здоровые, вновь образованные. Казалось бы, все условия для этого есть. Теперь уже доподлинно известно, что в каждом органе имеются, так называемые регионарные стволовые клетки, которые в критической ситуации должны начать пролиферировать, давая начало новообразованному клеточному пулу, замещая поврежденные структуры. Однако главная сложность состоит в том, что способность к пролиферации регионарных стволовых клеток и обновление старых и больных (поврежденных), во-первых, различная в разных органах изначально, во-вторых, она резко снижается по мере роста организма. Самая высокая (преобладающая) концентрация стволовых клеток отмечается на этапах эмбрионального развития. Уже к 20 годам 1 стволовая клетка приходится на 10 000 дифференцированных. К 50-летнему возрасту это соотношение составляет 1 на 500 000 и прогрессивно снижается по мере увеличения числа прожитых лет. Мало того, способность этого небольшого количества стволовых клеток запускать пролиферативный процесс оказывается резко сниженной и, следовательно, организм оказывается беззащитным в критической ситуации. Поэтому к старости человек практически исчерпывает свой регенеративный клеточный потенциал, что и является одной из главных причин его увядания. Аналогичная ситуация

возникает при ряде тяжелых заболеваний, травмах. В молодом возрасте, когда способности к восстановлению поврежденных клеток еще достаточно высоки, наличие стволовых клеток в различных органах дает возможность быстро ликвидировать последствия повреждения за счет новообразованных клеточных сообществ, и частота возникновения отдельных заболеваний и их последствия не столь печальны.

Из этого возникает простое, но чрезвычайно трудно достижимое следствие. Вернуть человеку молодость или хотя бы замедлить процесс старения, дать ему возможность полноценно сопротивляться всем затруднительным обстоятельствам, приводящим к заболеваниям, можно путем возвращения пролиферативной активности регионарным стволовым клеткам. Другими словами, заставить органы регенерировать в любом возрасте и при любых обстоятельствах.

Именно мечты о бессмертии, сохранении важных функций организма в течение необозримого периода и послужили, пожалуй, стимулом к развитию клеточной трансплантологии.

Первые попытки стали предприниматься в начале прошлого столетия и были связаны с использованием фетального или неонатального материала, который подсаживался пациентам, прежде всего, в надежде продлить молодость. Конечно, никакого представления о стволовых клетках — эмбриональных либо регионарных — тогда еще не было. Использование клеток на ранних этапах онтогенеза обосновывалось тем, что они заключают в себе некую «жизненную силу» и, благодаря этому могут дать пожилому организму импульс к замедлению процессов старения. Нельзя сказать, что этими манипуляциями не достигалось никакого

положительного результата. Результат был, но все же не в той мере, в которой ожидался экспериментаторами-исследователями.

Между тем, интерес к клеточной терапии продолжал сохраняться. Усовершенствовались технологии приготовления клеточного материала, были разработаны методики криоконсервации, лиофилизации, предусматривающие длительное сохранение клеточного трансплантата. Начали проводиться широкие исследования, направленные на выяснение механизмов действия клеток, введенных реципиенту. Поскольку использовался, как правило, клеточный материал плодов человека (абортный материал) и в редких случаях только что родившихся животных, в целом направление было обозначено как фетальная терапия. Существенным обстоятельством в пользу использования (применения) клеток фетусов получил тот факт, что в сроке гестации в пределах до 20 недель у плода еще не экспрессированы системы HLA антигенов и, следовательно, материал этого срока развития не может вызвать реакцию «трансплантат против хозяина».

В процессе развития фетальной терапии достаточно быстро выяснилось, что введение фетальных клеток может оказывать определенное положительное действие при целом ряде заболеваний. Поэтому наряду с воздействием на процессы старения организма, клеточная трансплантация начала использоваться, может быть даже в первую очередь, как метод лечения целого ряда заболеваний. Пожалуй, наиболее полно представлены возможности фетальной трансплантации в терапии широкого круга различных болезней в монографии F. Schmid [5]. Автор использовал лиофилизированный клеточный материал и получил вполне приемлемые результаты при множестве как врожденных, так и приобретенных патологических состояний. По мнению F. Schmid положительный результат фетальной терапии объясняется наличием в клеточном материале большого количества «субстратов и энзимов», которые и оказывают лечебное воздействие. Но все же большинство авторов использовали в терапевтических целях не лиофилизированные, а живые фетальные ткани, нативные или криоконсервированные. Причем сформировался принцип, что лечебный эффект достигается в том случае, если вводятся те виды фетальных тканей, которые принадлежат органу, требующему лечебного воздействия. Фетальная терапия получила достаточно широкое распространение в лечении диабета (островки Лангерганса), печеночной патологии, болезни Дауна, лечении травм, при атеросклерозе и коронарной болезни сердца и т.д. Были проведены ряд международных и республиканских конгрессов, посвященных фетальной трансплантации, где обсуждались вопросы клинического использования метода при различных заболеваниях.

Попытки разобраться в механизмах лечебного воздействия клеточной трансплантации привели к представлению о том, что эффект фетальной

трансплантации подразделяется на специфический (заместительный) и не специфический.

Наиболее демонстративным примером первого (специфического) механизма служит пересадка островков Лангерганса при диабете. Донорские клетки какое-то время продуцируют инсулин, замещая в этом отношении утраченную функцию поджелудочной железы реципиента. Неспецифическое (общестимулирующее) воздействие объяснялось наличием в эмбриональных клетках разнообразных факторов роста, высокого содержания митогенов, перехватчиков активных форм кислорода, эмбриоспецифических белков и т.д. Иными словами, набором биологически активных веществ, присущим развивающимся, активно пролиферирующим клеткам.

По мере развития направления клеточной трансплантологии пришло понимание, что сумма полученных эффектов связана с так называемыми стволовыми клетками, плюрипотентности которых дает возможность их дифференцировки в клетки пораженного органа под влиянием соответствующего микроокружения. То есть происходит замещение утраченных потенциалов клеточных сообществ за счет пролиферации и дифференцировки донорских стволовых клеток и клеток предшественников. Ранние мультипотентные предшественники пока можно извлечь только из фетальных тканей [2].

К сожалению, использование фетальных тканей в качестве лечебного средства неоднозначно оценивается в обществе вплоть до полного неприятия манипуляций с абортным материалом. Между тем, именно органные клеточные сообщества на ранних этапах онтогенеза характеризуются высоким содержанием регионарных стволовых клеток, способность которых реанимировать утраченный регенераторный потенциал реципиента общепризнана. Еще одним достоинством органо-типических клеточных культур является то, что стволовые клетки вводятся в составе привычного для них клеточного микроокружения, обеспечивающего поддержку стволовых клеток необходимыми факторами выживания [2].

Важно отметить также невысокую стоимость органных культур по сравнению с технологией приготовления и модификации изолированных культур стволовых клеток. Хотя использование фетального материала неоднократно продемонстрировало высокую его эффективность в клинической практике, большинство исследователей обратило свои усилия на поиски менее проблемных источников стволовых клеток. Наиболее приемлемым субстратом оказался костный мозг реципиента, вернее его стромальные клетки, которые по меткой характеристике, данной Л.И. Корочкиным представляют собой «центральный склад запчастей» для организма [1]. Стромальные клетки универсальны, они, по-видимому, способны с кровотоком поступать в поврежденный орган или ткань и под влиянием различных сигнальных веществ могут дать начало необходимым специализирован-

ным клеткам. Происходит это наряду с повышением активности пула регионарных стволовых клеток конкретного органа или ткани, которые в ответ на повреждение начинают пролиферировать, дифференцироваться, образуя в месте повреждения новую ткань. Участие стромальных стволовых клеток в превращении в дифференцированные структуры поврежденного органа неоднократно показано в основном в экспериментальных работах, однако эти данные требуют дополнительной проверки [1]. Более того, в последнее время стали появляться работы, показывающие, что стволовые клетки костного мозга не трансформируются в клетки поврежденного органа. Так J. Nygren et al. [4] при пересадке гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в зону экспериментального инфаркта миокарда у мышей, отметили, что хотя ГСК приживались в миокарде мышей, большинство пересаженных клеток не удавалось обнаружить уже через 28 дней. Все пересаженные клетки спустя 9 и 28 дней экспрессировали маркеры ГСК и клеток крови, но не маркеры кардиомиоцитов. Даже по морфологическим признакам пересаженные клетки не отличались от обычных клеток крови. На основании этого указанными авторами был сделан вывод, что улучшение выживаемости и функции сердца после пересадки клеток костного мозга у мышей с инфарктом миокарда не объясняется дифференциацией стволовых клеток в кардиомиоциты. Hess D et al. [3] вводили клетки костного мозга здоровых мышей в поджелудочную железу мышей с диабетом в надежде, что стволовые клетки костного мозга будут превращаться в бета-клетки, вырабатывающие инсулин. Исследователи отметили снижение и нормализацию уровня сахара у больных мышей после трансплантации, однако это происходило без участия трансплантированных клеток, а за счет активной регенерации собственных клеток поджелудочной железы. Ученые полагают, что восстановление собственных клеток, вырабатывающих инсулин, происходит

благодаря особым молекулам, которые содержат в себе донорские клетки. Способность трансплантированных клеток костного мозга инициировать эндогенную регенерацию тканей поджелудочной железы представляет собой неизвестный ранее способ восстановления функции органов при помощи клеток.

Приведенные данные являются вполне убедительным подтверждением уже высказанного В.И. Репином [2] предположения, что пересаженные стволовые клетки оказывают мощное стимулирующее воздействие на стволовые ниши и регенераторные резервы донорских органов. Поскольку регенеративный потенциал органов представлен регионарными стволовыми клетками, то трансплантация стволовых клеток, по сути, является средством активации их пролиферации и дифференцировки. Угнетение функции регионарных стволовых клеток, влекущее за собой болезнь или процессы старения мы предлагаем обозначать как **болезнь регионарных стволовых клеток**, а клеточную трансплантацию как средство лечения этой болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корочкин Л.И. Стволовые клетки в нейрогенетике / Л.И. Корочкин // Генетика. — 2004. — № 6. — С. 787 — 793.
2. Репин В.С. Стволовые клетки и старение: идеи и реальности / В.С. Репин // Клин. геронтол. — 2001. — С. 29 — 36.
3. Hess D. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration / D. Hess, L. Li, M. Martin, S. Sakano et al. // Nature Biot. — 2003. — Vol. 21. — P. 763 — 770.
4. Nygren J. MI stem cell therapy dealt further blow / J. Nygren et al. // Nature Med. — 2004. — N 10. — P. 494 — 504.
5. Schmid F. Zelltherapie — ein Schritt in die Zukunft der Medizin / F. Schmid // Neckarsulm; Stuttgart, 1991. — 238 S.