

Зачем нужны стволовые клетки

Терапия стволовыми клетками обладает огромным потенциалом восстановления поврежденных тканей и органов. Чтобы понять истинное значение предстоящей беседы о том, как оптимизировать стволовые клетки изменением питания и образа жизни, нам нужно дальше рассмотреть биологические свойства этих чудесниц и результаты их исследований.

Вспомним три признака, которые делают эти клетки уникальными:

1. **Неспециализированность.** В стволовых клетках нет структуры, свойственной конкретному типу ткани и позволяющих выполнять специфические функции. Например, стволовая клетка не может проводить нервные импульсы вместе с нейронами.
2. **Способность делиться и самообновляться в течение долгого времени.** Пролиферация стволовых клеток в лабораторных условиях длится больше года, и небольшая популяция клеток может увеличиться до миллионов.
3. **Превращение в специализированные типы клеток.**
 - ✓ Стволовая клетка, не способная функционировать вместе со зрелыми клетками, может стать одной из специализированных клеток с помощью клеточной дифференциации.
 - ✓ Клеточная дифференциация — ступенчатый процесс, управляемый сигналами внутри и снаружи клетки.

- ✓ Внутренние сигналы контролируются генами и закодированными в ДНК инструкциями. Эти «дорожные карты» детализируют строение и функции клетки.
- ✓ Внешние сигналы передаются химическими соединениями, которые вырабатывают другие клетки; молекулами в жидкой среде, окружающей стволовые клетки, а также другими клетками, с которыми стволовые клетки находятся в физическом контакте.
- ✓ В процессе дифференциации этот танец химических сигналов проставляет эпигенетические метки, которые влияют на экспрессию генов, то есть определяют, какие гены будут включены или выключены регуляторными белками.

Категории стволовых клеток, эмбриональных и взрослых, содержат, в свою очередь, множество разных типов. В этой книге мы сфокусируемся лишь на оптимизации взрослых стволовых клеток.

Взрослые стволовые клетки обычно создают типы клеток, характерные для той ткани, в которой они находятся. Например, к взрослым стволовым клеткам относятся стволовые клетки крови, расположенные в костном мозге и создающие красные и белые кровяные тельца, и стволовые клетки нервной ткани, создающие нейроны. Как показали исследования, взрослые стволовые клетки существуют во многих тканях и системах органов. В тканях они сосредоточены в области, называемой нишей стволовых клеток.

Недавно ученые обнаружили, что некоторые стволовые клетки являются *пероцитами* — клетками, поддерживающи-

ми структурную целостность стенок кровеносных сосудов. Известно, что стволовые клетки могут долгое время бездействовать (или «зависать»), пока не будут активированы для генерации или регенерации клеток после естественного износа, болезни или повреждения тканей.

Учитывая тот факт, что стволовые клетки обнаружены в коже, зубах, головном и костном мозге, кровотоке, кровеносных сосудах, скелетных мышцах, сердце, кишечнике, печени и таких репродуктивных тканях, как эпителий тестикул и яичников (мужские и женские половые железы), можно представить масштабы воздействия на здоровье и продолжительность жизни, если мы научимся оптимизировать активность этих клеток.

Типы взрослых стволовых клеток и их функции

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК): создают все типы красных, белых и лимфоцитарных кровяных клеток:

- ✓ к белым кровяным клеткам относятся естественные киллеры, сражающиеся с раком и вирусами: нейтрофилы, борющиеся с повреждениями и инфекциями; базофилы, помогающие иммунной системе; эозинофилы, противостоящие болезням; моноциты, способные дифференцироваться в различные типы белых клеток крови; и макрофаги, которые могут перемещаться в инфицированную область тела;
- ✓ лимфоцитарные клетки включают В-лимфоциты и Т-лимфоциты, активирующие иммунную систему для уничтожения патогенов.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) присутствуют во многих тканях:

- ✓ очень богатым источником этих клеток является развивающийся зачаток третьего моляра нижней челюсти;
- ✓ стромальные и скелетные стволовые клетки, расположенные в костном мозге, создают разнообразные типы клеток:
 - ✓ клетки костной ткани — остеобласты и остеоциты;
 - ✓ клетки хрящевой ткани — хондроциты;
 - ✓ клетки жировой ткани — адипоциты;
 - ✓ стромальные клетки, помогающие кроветворению.

Нервные стволовые клетки: создают три основных типа клеток мозга:

- ✓ нервные клетки — нейроны;
- ✓ две категории не-нейрональных клеток — астроциты и олигодендроциты.

Эпителиальные стволовые клетки: располагаются глубоко в выстилке пищеварительного тракта и создают несколько типов клеток:

- ✓ абсорбирующие клетки — известные также как энтероциты, наиболее обычный тип клеток, выстилающих просвет, то есть внутреннее пространство тонкого и толстого кишечника. Эти клетки высокоспециализированы для всасывания и транспортировки питательных веществ через плазматическую мембрану;

- ✓ бокаловидные клетки — вырабатывают слизь в слизистой оболочке пищеварительного тракта;
- ✓ клетки Панета — находятся в кишечных криптах (что-то вроде «карманов» в кишечнике) и секретируют антибактериальные белки, которые защищают стволовые клетки, выстилающие стенки крипты;
- ✓ энтероэндокринные клетки — класс эпителиальных клеток, которые расположены посреди абсорбирующих и экзокринных клеток, выстилающих пищеварительный тракт. Обычно они расположены в желудочных железах и кишечных криптах. Эти клетки вырабатывают специфические гормоны, влияющие на кишечную секрецию и перистальтику.

Стволовые клетки кожи: присутствуют в базальном слое эпидермиса и основании волосяных фолликулов:

- ✓ эпидермальные стволовые клетки создают кератиноциты — клетки, вырабатывающие белок кератин, который делает нашу кожу эластичной и прочной;
- ✓ фолликулярные стволовые клетки, создающие волосяные фолликулы и эпидермис.

Ранее я упоминала, что из взрослых стволовых клеток обычно образуются клетки того типа ткани, в которой эти стволовые клетки находятся. Одной из областей исследований стволовых клеток, заслуживающей гораздо больше внимания с учетом ограниченного объема имеющихся сегодня данных, является феномен трансдифференциации.

Трансдифференциация — это когда взрослая стволовая клетка превращается в тип клеток, отличающийся от того, который

можно было бы ожидать, исходя из места происхождения стволовой клетки. Например, когда стволовая клетка крови порождает клетку сердечной мышцы или стволовая клетка мозга создает красную кровяную клетку.

Еще одной захватывающей областью, требующей дальнейших исследований взрослых стволовых клеток, является процесс перепрограммирования. Он представляет собой процедуру генетической модификации, с помощью которой взрослая стволовая клетка может быть превращена в другой тип клеток. Это дает возможность использовать существующие клетки для создания клеток другого типа, что были повреждены или утрачены. Перепрограммирование привело к созданию ИПСК¹.

Хотя ИПСК и требуют дальнейшего изучения, они уже продемонстрировали свой потенциал и пригодность в разработке новых фармакологических агентов и в расширении наших представлений о патофизиологии конкретных заболеваний. Многое предстоит узнать, прежде чем ИПСК станут обычным методом терапии.

Большая часть суеты вокруг ИПСК вызвана поисками способа «дедифференцировки» клеток. Исследования перепрограммирования включают вирусные и невирусные методы. Как показано на некоторых животных моделях, вирусные методы, к сожалению, приводят к развитию рака. Одним из положительных аспектов будущего использования

¹ *Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК)* — соматические (зрелые) клетки, «перепрограммированные» на превращение в эмбриональное, неспециализированное, подобное стволуому состоянию. — *Прим. ред.*

тканей на основе ИПСК является низкая вероятность их отторжения, поскольку клетки такой ткани будут практически идентичны клеткам донора. Исследования ИПСК вселяют надежду на то, что однажды мы сможем использовать перепрограммирование клеток для восстановления поврежденных тканей нашего организма.

Трансплантация стволовых клеток

Хотя стволовые клетки только сейчас привлекают к себе повышенное внимание, основанные на них методы лечения существуют уже десятки лет и имеют хорошую репутацию. Например, терапия взрослыми стволовыми клетками в виде трансплантации костного мозга используется для лечения раковых заболеваний костей и крови, таких как лейкемия. Стволовые клетки нашли применение и в ветеринарии. Взрослые стволовые клетки используют для лечения лошадей с травмами связок и сухожилий. Ранее обсуждалось, как наши взрослые стволовые клетки претерпевают стремительное размножение для регенерации специализированных тканей. Изолирование и использование собственных взрослых стволовых клеток поможет устранить многие иммунологические побочные эффекты и отторжение, происходящее при клеточной трансплантации. Это, в свою очередь, снизит необходимость приема иммунодепрессантов, имеющих собственные побочные эффекты.

Экспресс-курс по стволовым клеткам будет неполным без рассмотрения двух основных типов трансплантации стволовых клеток: аутогенной и аллогенной трансплантации.

Аутогенная трансплантация стволовых клеток

Существует два типа аутогенной трансплантации стволовых клеток: трансплантация гемопоэтических и трансплантация мезенхимальных стволовых клеток. В целом они используются для лечения таких раковых заболеваний, как лейкемия, лимфома, детский рак и множественная миелома. Перед лечением пациент жертвует собственные стволовые клетки. Их берут из костного мозга или крови, а затем замораживают. После прохождения химиотерапии или облучения пациент получает свои стволовые клетки обратно. Как уже было сказано, такое самодонорство (аутогенная трансплантация) стволовых клеток исключает риск отторжения. В эту категорию попадает и аутогенная трансплантация богатой тромбоцитами плазмы (БТП), используемая для лечения дефектов тканей.

Ключевые аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток:

- ✓ ГСК — разновидность взрослых стволовых клеток, чаще всего используемых для пересадки;
- ✓ с их помощью лечат такие врожденные и приобретенные заболевания, как рак крови, аутоиммунные расстройства и нарушения кроветворения;
- ✓ при лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний положительный результат обеспечивается сочетанием высоких доз иммунодепрессантов с аутогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток;
- ✓ поскольку клетки этого типа способны к регенерации, ГСК отлично подходят для генной терапии.

Ключевые аспекты трансплантации мезенхимальных стволовых клеток:

- ✓ МСК применяются в клеточной терапии многочисленных неврологических заболеваний;
- ✓ достоинства МСК включают:
 - ✓ способность к самообновлению;
 - ✓ возможность получения из эмбрионального или взрослого костного мозга, а также жировой ткани;
 - ✓ мезенхимальные стволовые клетки, извлеченные из костного мозга, могут дифференцироваться в различные типы клеток;
 - ✓ взрослые МСК пригодны для восстановления хрящевой ткани.

Аллогенная трансплантация стволовых клеток

Ключевое отличие аллогенной трансплантации состоит в том, что здесь используются стволовые клетки не пациента, а донора. Эта трансплантация предназначена для лечения самых разных заболеваний, но чаще всего — конкретных типов лейкемии, лимфомы и таких нарушений функции костного мозга, как миелодиспластический синдром. Здесь требуется гистосовместимый (тканевосовместимый) донор, поэтому им обычно бывает член семьи или тот, чей тип ткани близко совпадает с тканью реципиента.

Аллогенная трансплантация стволовых клеток обладает преимуществами над аутогенной трансплантацией. Одно из них заключается в том, что как только находится подходящий

донор, его можно попросить пожертвовать белые кровяные клетки и больше стволовых клеток по мере необходимости. Поскольку эти клетки от здорового донора, они свободны от рака. Второе главное преимущество в том, что донорские стволовые клетки производят свои собственные иммунные клетки, и их высокая доза создает иммунный ответ, известный как эффект «трансплантат против рака». В этом случае происходит уничтожение всех уцелевших раковых клеток. К новейшим источникам стволовых клеток относится пуповинная и плацентарная кровь.

Замечание о сингенной трансплантации стволовых клеток:

- ✓ сингенная трансплантация стволовых клеток — особый тип аллогенной трансплантации, возможный только в том случае, когда донор и реципиент являются идентичными близнецами из двойни или тройни;
- ✓ в данном случае исключена реакция «трансплантат против хозяина». Так называется состояние иммунной системы после трансплантации, при котором иммунные клетки донора атакуют ткани пациента (то есть хозяина). Считаясь редким побочным эффектом, способным возникнуть после любой трансплантации, он все же чаще наблюдается при аллогенной трансплантации стволовых клеток/костного мозга.

Шумиха в СМИ

С расширением знаний и терапевтического применения стволовых клеток в сочетании с медленным удешевлением