

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Алла Пастернак

Конец XX века ознаменовался целым рядом великих открытий в биологии и медицине: открытие двойной спирали ДНК, расшифровка генома человека, клонирование и, наконец, стволовые клетки. 1998 год. Висконсинский университет. Доктор Томпсон со своими коллегами получил стволовые клетки. Ещё ранее (60-70 годы) в Москве два известных исследователя А. Фриденштейн и И. Чертков успешно работали со стволовыми клетками костного мозга. Эти исследования получили позитивную международную оценку. Однако выделить стволовые клетки они не смогли.

После работ Томпсона это направление, видимо, изменит наш традиционный взгляд на лечение целого ряда заболеваний.

Стволовая клетка – это незрелая, недифференцированная клетка, способная к самовоспроизводству и к переходу в клетки 250-350-ти различных тканей и органов. Своё название «стволовая» она получила по аналогии со стволом дерева, являющимся основой для развития ветвей, веточек, листочков, цветочков, т.е. для формирования дерева целиком. Так и стволовая клетка является прародительницей всех триллионов клеток нашего организма. Они классифицируются:

I. Эмбриональные и

II. Стволовые клетки взрослого организма.

I. Эмбриональные клетки находятся в эмбрионе на очень ранних стадиях его развития. При слиянии сперматозоида и яйцеклетки образуется новая клетка – зигота, которая претерпевает ряд изменений и на 5-6-й день превращается в бластоцисту, представляющую собой мешочек, внутри которого имеется жидкость. Клетки, образующие мешочек, – бластомеры – это и есть эмбриональные стволовые клетки.

Ещё несколько лет назад в мире широко дискутировался вопрос, насколько этично получать таким путем стволовые клетки, ибо при этом разрушается эмбрион, а, следовательно, и человеческая жизнь. Но сейчас учёные из Калифорнии (*Advance Cell Technology*) заявили, что могут извлекать эти клетки, не нарушая целостности эмбриона. Помимо этого, появилось много новых других источников получения этих клеток, как-то: фетальный, или абортивный, материал.

Следующим крупным источником получения стволовых клеток является пуповинно-плацентарная кровь. Эта процедура абсолютно безвредна и безболезненна как для матери, так и для плода, и уже сейчас многие родители сохраняют эту кровь в качестве страхового полиса для своего ребёнка. Так, кровь испанской принцессы Леоноры хранится в Америке в Тусконском банке. Кстати, следует упомянуть о вновь открытом феномене, носящем название «фетальный микрохимеризм», – положительное влияние клеток плода на материнский организм, так что «бонусы» от беременности женщина может получать ещё на протяжении многих десятилетий после родов.

Учёные из Северной Каролины заявили о новом источнике стволовых клеток – амниотической жидкости (околоплодные воды). 7 лет они работали над этой проблемой и пришли к выводу, что эти клетки легче выращиваются и реже вызывают осложнения.

В мире ежегодно рождается миллион младенцев с разнообразной патологией сердца, и треть из них приходится на сердечные клапаны. Этот диагноз можно поставить с помощью ультразвука на 20-й неделе беременности.

Ребёнок и его стволовые клетки растут одновременно. Доктор Хорстрап из Цюриха уже вырастил из этих клеток 12 человеческих сердечных клапанов, а японские учёные вырастили эти клетки на внутренней поверхности контактных линз и таким способом

лечат заболевания роговицы глаза. С 2005 года и по настоящее время из стволовых клеток уже выращены:

- капиллярные кровеносные сосуды,
- клетки головного мозга,
- ткани печени,
- мочевого пузыря,
- клетки мышц,
- роговица глаза,
- одна из разновидностей ткани сердца,
- зуб,
- тромбоциты и т. д.

И всё это сделано Англией, Америкой и Японией. То есть стволовые клетки применяются для выращивания тканей и органов. Но они будут применяться, конечно же, и для лечения самых разнообразных заболеваний и травм.

Что происходит в этом случае? Предположим, в организме имеется какая-то «неполадка». Стволовые клетки получают соответствующий сигнал, с током крови устремляются к ней и начинают её восстановление. Говоря образно, они являются «бригадой скорой помощи», «строительной бригадой», «складом запасных частей». Но не всегда бывает достаточно своих собственных стволовых клеток (пожилой возраст, обширное повреждение), и тогда на помощь приходят клетки извне. Однако при лечении стволовыми клетками необходимо тщательно соблюдать правила качественного и количественного подбора их во избежание побочных реакций, а именно: иммунологических реакций несовместимости; аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока, токсических реакций и т. п.

Для работы со стволовыми клетками нужно огромное их количество. Как оно обеспечивается? Стволовую клетку помещают в лабораторию на фидерный слой (питательная среда), которым в настоящее время являются эмбриональные мышечные клетки крайней плоти человека или эндометрия (слой, выстилающий внутреннюю поверхность матки).

Сейчас создан искусственный фидерный слой – матригель, состоящий из разнообразных белков. Клетки выращиваются до полугода и более в лаборатории, а потом идут в работу или помещаются в специальные хранилища, так называемые гемобанки, где они хранятся в жидком азоте при температуре -196°C на протяжении десятилетий. И хотя в мировой практике имеется целый ряд примеров клинического применения стволовых клеток, однако подавляющее большинство работ с ними носят экспериментальный характер [Журналы, наименования которых приведены в источниках, содержат сотни статей по указанной тематике].

Поскольку для этих работ нужно огромное количество клеток, а женских донорских яйцеклеток недостаточно, то учёные предложили вводить человеческую ДНК в коровью яйцеклетку, а полученный эмбрион уничтожить на 6-7 сутки.

А что если не уничтожать? С этим вопросом обратились к ведущему генетику мира, руководителю Института стволовой клетки Стэнфордского медицинского колледжа, доктору Ирвингу Вайсману. Ответ: на 99,9 % эмбрион будет с человеческим лицом, а всё остальное будет зависеть от митохондрий (включения в цитоплазме клетки), имеющих свой собственный геном. Таким образом, выращиваются гибриды. Под руководством доктора Армстронга из Института Стволовой Клетки Англии уже выращен гибридный эмбрион человека и коровы, т.н. цибрид, и получено официальное разрешение на продолжение таких экспериментов, но в 21 стране такие работы запрещены. Кстати, есть 3 типа гибридных эмбрионов: 1 – химеры, когда в человеческий эмбрион добавляют клетки животного;

2 – истинные гибриды, которые возникают из яйцеклеток животных, оплодотворённых человеческим сперматозоидом; 3 – трансгенные, когда в ДНК человеческой яйцеклетки добавляются участки животной ДНК. Говоря о них, хочется сказать, что уже сейчас в штате Миннесота живут свиньи с человеческой кровью; в Неваде – овцы с человеческими сердцами и печенью; в Калифорнии – мыши, часть мозга которых заимствована у человека.

II. Если говорить о стволовых клетках взрослого организма, то они сконцентрированы, в основном, в костном мозге, несколько меньше – в крови и совсем понемногу – в каждом органе и ткани. Лауреат Нобелевской премии по медицине за 2007 год Марио Капеччи пришел к заключению, что один орган может содержать более одного типа зрелых стволовых клеток. Если при рождении одна стволовая клетка приходится на 10 тыс. клеток, то к 25 годам – 1 клетка на 100 тыс., а к 50 – 1 клетка на 500 тыс. соматических, т. е. с возрастом количество стволовых клеток неуклонно снижается. Учёными отмечено, что, воздействуя микровибрацией на участки костномозгового кроветворения, можно повысить концентрацию стволовых клеток в крови буквально за 2 часа. Сейчас создан препарат Мозобил, ускоряющий рост костномозговой ткани. Учёными из университетов городов Киото и Висконсина доказано, что взрослую соматическую клетку человека, уже специализированного типа, можно перепрограммировать и превратить в клетку, сходную с эмбриональной. Это так называемая индуцированная стволовая клетка, которая имеет ряд преимуществ, как-то: упрощается проблема гистосовместимости, эти клетки могут быть получены для любого пациента и в любое время.

22 ноября 2007 года 4 гена включили в ДНК клетки кожи с помощью ретровируса и получили индуцированную стволовую клетку. А канадский доктор Наджи выдвинул идею о возможности перепрограммирования любой клетки в стволовую с помощью плазмиды – это кольцевая молекула ДНК, которая несёт в себе гены, необходимые для трансформации. Команде доктора Лэй Сяо удалось впервые получить искусственные стволовые клетки, введя с помощью безопасных вирусов определённые гены белков в клетки костного мозга и ушной раковины свиньи. Полученные клетки оказались неотличимыми от эмбриональных клеток человека. Учёные считают, что свиней можно будет использовать для изучения генетических заболеваний человека, и они могут стать источником органов для трансплантации человеку.

На самом деле мы все уже давно знакомы с лечением с помощью стволовых клеток. Давайте вспомним аутогемотерапию, когда брали кровь из вены и вводили её внутримышечно, фактически ещё ничего не зная о стволовых клетках. Что происходит теперь? Выделяются стволовые клетки, выращиваются в лабораторных условиях до полугода и вводятся пациенту внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрисуставно. Курс лечения 2,5-3 месяца. А в 1969 году впервые в мире доктор Томас пересадил костный мозг больному лейкемией, за что в 1990 г. получил Нобелевскую премию вместе с доктором Джоном Мюрреем, впервые пересадившим почку.

Ещё один немаловажный аспект применения стволовых клеток – это применение их для омоложения организма и продления жизни человека.

Человек начинает стареть с 25-летнего возраста. И хотя каждый из нас считает свой организм установившейся структурой, это вовсе не так, – утверждает Йонас Фризен, специалист по стволовым клеткам Каролинского института Швеции, автор новой методики определения возраста клетки по накоплению радиоактивного углерода-14 в ДНК клетки. Ежедневно в человеческом организме происходит обновление миллионов клеток. Так, например: эпидермис (верхний слой кожи) обновляется 1 раз в 2 недели; клетки, выстилающие желудок, живут 5 дней; эритроциты – 120 дней; печень обновляется за 300 – 500 дней; костный скелет – каждые 10 лет. Почему регенерация не длится вечно – это вопрос.

Почему мы ведем себя соответственно паспортному возрасту? По мнению Фризена, потому что у нас в организме есть клетки, которые **не обновляются** с момента рождения. Это нейроны, клетки хрусталика глаза и, возможно, клетки сердечной мышцы. Но теперь, когда работа со стволовыми клетками идет очень интенсивно и повсеместно, учёные из Гарварда заявляют, что стволовые клетки мозга можно «разбудить» и заставить их трансформироваться в нейроны.

Команда под руководством доктора Чэня выяснила, что в областях, где стволовые клетки «спят», астроциты (вспомогательные нервные клетки) производят много таких веществ, как эфрин А2 и эфрин А3 и, если выключить их производство, стволовые клетки активизируются. Что касается *сердечной мышцы*, то верно, что стволовые клетки не оседают в ней, но (благодаря работам группы из Медицинского колледжа Нью-Йорка под руководством Анарозы Лери) было установлено, что в сердце есть свои стволовые клетки, которые должны дать лучшие результаты в лечении сердечных заболеваний, чем стволовые клетки костного мозга. Относительно клеток *хрусталика глаза* никаких новых данных пока нет.

Однако, говоря о стволовых клетках, нельзя не сказать несколько слов о раковых клетках, ибо есть несколько признаков, которые делают их похожими, и наиболее частым осложнением при лечении эмбриональными стволовыми клетками является рак.

Это главный тормоз на пути терапии стволовыми клетками. Любая раковая опухоль имеет свои, постоянно обновляющиеся, стволовые клетки. Эти клетки могут быть убиты избирательно **рапамицином** (одобрен FDA). Профессор из MIT Роберт Вайнер с коллегами нашли способ создания большого количества раковых стволовых клеток, что крайне важно для эксперимента. А недавно учёные из Стэнфорда обнаружили новое **семейство сложных протеинов, которые помогают стволовым клеткам крови бороться с раковыми клетками.** Новые протеины, входящие в семейство ретинобластом, очень быстро блокируют деление раковых клеток в крови и, таким образом, предотвращают распространение раковой опухоли, а генетически модифицированные стволовые клетки, снабженные антираковым белком и специальными генами, вводятся в кровь и разрушают раковые опухоли. Открытие сделано в Лондоне.

Что касается нанотехнологий, то в феврале 2009 года инженеры из Сан-Диего для ускорения роста костей помещали стволовые клетки на конец нанотрубки из окиси титана. Заживление ускоряется в 3 раза. А учёные из MIT с помощью полимерных наночастиц сумели доставить ДНК-содержащие гены нужных белков непосредственно в стволовые клетки человека. Доктор Коэн из Тель-Авивского университета применил метод магнитно-резонансной томографии в отслеживании миграции стволовых клеток в мозге при использовании ферромагнитных наночастиц для мечения стволовых клеток.

Будущее медицины сегодня напрямую связывают с развитием технологий, основанных на применении стволовых клеток.

Источники

Журналы:

- Nature,
- Nature Cell Biology,
- Science,
- Journal of Molecular Cell Biology,
- Tissue Engineering,
- Proceeding of the National Academy of Science.