

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОРЕТИНОПАТИЙ

Проф. Ю. А. ДЕМИН

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Описаны наиболее важные направления научных исследований в области клеточной терапии. Показаны результаты, возможности и перспективы для лечения нейроретинопатий стволовыми клетками.

Ключевые слова: клеточная терапия, нейроретинопатии, стволовые клетки.

Одним из приоритетных направлений офтальмологии XXI в. может стать клиническое применение стволовых клеток (СК), с восстановительным потенциалом которых связаны перспективы лечения некоторых глазных заболеваний.

Важным условием для успешного клинического применения СК является изучение их самообновления, пролиферации и дифференцировки в желательный фенотип, что обеспечивает возможность полноценной заместительной терапии поврежденных клеток и тканей.

Эффективная терапия СК возможна при изучении особенностей взаимодействия с организмом хозяина, в частности, иммунной реакции реципиента на трансплантированные клетки, механизмов хоуминга, которые обеспечивают поступление СК в место повреждения, дифференцировки имплантированных клеток под влиянием местных регуляторных сигналов. [1–3].

Повреждение клеток, дистрофия или их дегенерация встречаются при многих глазных заболеваниях, приводящих к слепоте. В настоящее время стало возможным восстановить поврежденные ткани глаза с помощью СК. При этом терапия направлена на предотвращение начального повреждения или повышение устойчивости клеток к повреждению (цитопротекция), восстановление поврежденных структур (репаративная регенерация).

Сегодня достигнуты обнадеживающие результаты в лечении заболеваний переднего отрезка глазного яблока с помощью СК лимба, конъюнктивы [4–6], и это является основанием для использования СК в лечении нейроретинопатий.

СК могут быть получены из эмбриональных тканей, кордовой крови и некоторых дифференцированных тканей взрослого организма (регионарные СК). Наиболее полно изучены эмбриональные СК, которые получают из плода ранних сроков развития. Человеческие эмбриональные СК впервые были описаны в 1998 г. [3], они являются плюрипотентными и способны дифференцироваться в различные типы клеток: в нейроны сетчатки, например, в ганглиозные клетки, фоторецепторы. Следовательно, они могли бы служить неиссякаемым источником нейрональных клеток — предшественников для клеточной терапии патологии

сетчатки. СК могут быть также выделены из эмбриональных сетчаток [7].

Взрослые, или региональные, СК исходя из их названия получают из зрелых организмов, они присутствуют только в ограниченных клеточных популяциях [8]. Последние мультипотентны, т. е. способны дифференцировать в ограниченное количество типов клеток. Наиболее изученным типом региональных СК являются мезенхимальные стромальные клетки (МСК), которые уже применяются в офтальмологии. МСК характеризуются высокой пластичностью в пределах тканей мезенхимальной природы, что позволяет использовать их для замещения и восстановления функции поврежденных тканей, обладают большим преимуществом перед другими типами клеток, так как могут безопасно использоваться для аллогенного введения. Имеющиеся в научной литературе обнадеживающие результаты, преимущественно зарубежных доклинических и пилотных исследований, по эффективности применения МСК требуют проведения серьезных клинических испытаний с целью стандартизации показаний к применению, протоколов и схем лечения [9].

Наиболее привлекательными и доступными заменителями эмбриональных СК человека для клинического применения в настоящее время представляются индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, которые получены из кератиноцитов и фибробластов кожи.

Для восстановления поврежденной сетчатки могут быть использованы СК, полученные из центральной нервной системы (ЦНС) и тканей глаза. СК из тканей глаза уделяется большое внимание, поскольку возможно их аутологичное получение и применение.

Для регенеративной медицины очевидным преимуществом обладают СК, получение и трансплантация которых будут лишены морально-этических и иммунологических проблем. Последнее обстоятельство определяет перспективность медицинских технологий, в основе которых лежит применение собственных (аутологичных) СК пациента.

СК, полученные из пигментированного цилиарного эпителия взрослого, являются превосходным источником ретинальных клеток — предше-

ственников, потому что они могут дифференцироваться в направлении развития фоторецепторов и ганглиозных клеток сетчатки [10].

Другой легко доступный и многообещающий источник нейрональных клеток-предшественников для аутогенной терапии стволовыми клетками — взрослый лимбальный эпителий. Несмотря на свое «неневральное» происхождение, клетки-предшественники из лимбального эпителия могут образовывать нейроны и глию [11].

Взрослые человеческие нейрональные клетки-предшественники, трансплантированные в «locus morbi», прорастают отростками в плексиформный слой сетчатки и распространяют аксоны на зрительный нерв [12]. При специфическом микроокружении полученные из мозга клетки могут дифференцироваться в клетки, подобные ретинальным нейронам. Местные стимулы микроокружения влияют на фенотипическое дифференцирование трансплантированных клеток. Ретинальные СК могут развиваться в фоторецепторы и биполярные клетки *in vitro* и *in vivo* [13].

Еще одно интересное направление использования СК — тканевая инженерия, направленная на создание живых функционирующих биоинженерных продуктов для последующей замены поврежденных тканей пациенту, которая основана на выращивании СК вне организма в трехмерных условиях с использованием носителей из различных природных или искусственных материалов. Биоинженерные конструкции могут быть различных размеров: от микросфер, пригодных для инъекционного введения, до аналогов фрагментов тканей и органов. Уже появились сообщения о создании на основе СК биоинженерных конструкций роговицы и сетчатки.

С развитием тканевой инженерии ретинальные СК, импрегнированные в полимеры, будут трансплантированы в субретинальное пространство.

Уже сейчас сферы нейрональных стволовых клеток вводятся в стекловидное тело мышей DBA12J с наследственной пигментной глаукомой (M. J. Young et al., неопубликованные данные, 2003). У мышей в возрасте 14 мес с умеренным истощением ганглионарных клеток сетчатки некоторые пересаженные клетки перемещались в сетчатку, образовывали отростки, выделяли нейрофиламенты и фактически вплетались в плексиформный слой. Через 4 мес после трансплантации волокна были замечены у диска зрительного нерва. Очевидно, что дальнейшее развитие этого направления является исключительно важным для терапевтического применения СК.

Литература

1. Lovell-Badge R. The future for stem cell research / R. Lovell-Badge // Nature.— 2001.— Vol. 414.— P. 88–91.
2. Cao Q. Stem cell repair of central nervous system injury / Q. Cao, R. L. Benton, S. R. Whitemore // J. Neurosci. Res.— 2002.— № 68.— P. 501–510.
3. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts / J. A. Thomson, J. Itskovitz-Eldor, S. S. Shapiro [et al.] // Science.— 1998.— № 282.— P. 1145–1147.
4. In vitro isolation and expansion of human retinal progenitor cells / P. Yang, M. J. Seiler, R. B. Aramant,

На современном этапе развития офтальмологии авторы большинства работ сосредоточились на замещении ганглиозных клеток сетчатки, потому что их гибель — это окончательный этап патогенеза различных нейроретинопатий. Обнаружение способа дифференцирования СК в ганглионарные клетки сетчатки и осуществление связи последних с их потенциальными целями будет главным шагом в репопуляции нейронов при их гибели. Главные проблемы, которые должны будут решены, — выживание и дифференцирование СК, обеспечение оптимального состояния микроокружения, прорастание аксонов в зрительный нерв, образование функциональных связей в латеральном колленчатом ядре, и соответствующая активация трансинаптических связей в корковых отделах.

В последнее время установлено, что предшественники ганглионарных клеток сетчатки, имплантированных в сетчатку, распространяют свои отростки до ДЗН [12].

Хотя предварительные результаты были достигнуты в различных областях применения СК при глазных болезнях, огромный объем работы еще предстоит выполнить. Некоторые из основных задач: определение оптимальных типов клеток-предшественников, создание условий для роста и дифференцирования, которые соответствуют стандартам безопасности и эффективности, изменение микросреды для обеспечения жизнедеятельности пересаженных клеток. Хотя пересаженные предшественники нервных клеток могут образовывать синапсы во внутреннем сетчатом слое и головке зрительного нерва, необходимо исследовать способы, позволяющие направить растущие их аксоны по заданному пути. Солидный прогресс в этой и других областях необходим при глаукоме и других нейроретинопатиях для достижения правильного восстановления сложных зрительных путей.

Таким образом, к настоящему времени накоплен большой фактический материал, требующий углубленного анализа и обобщения. Препараты стволовых клеток применяются в основном для лечения сосудистых и дистрофических заболеваний глаза. Клеточная терапия становится мощным действенным лечебным фактором, активно внедряющимся в лечение нейроретинопатий.

Несмотря на высокий потенциал технологий, основанных на стволовых клетках, остается еще много вопросов, на которые надо получить ответы, прежде чем эти технологии войдут в арсенал средств регенеративной медицины.

- S. R. Whittmore // *Exp. Neurol.*— 2002.— № 177.— P. 326–331.
5. *Ramaesh K.* Ex vivo expansion of corneal limbal epithelial/stem cells for corneal surface reconstruction / K. Ramaesh, B. Dhillon // *Eur J. Ophthalmol.*— 2003.— № 13.— P. 515–524.
 6. *Holland E. J.* Management of aniridic keratopathy with keratolimbal allograft: a limbal stem cell transplantation technique / E. J. Holland, A. R. Djalilian, G. S. Schwartz // *Ophthalmology.*— 2003.— № 110.— P. 125–130.
 7. *Dua H. S.* Limbal stem cells of the corneal epithelium / H. S. Dua, A. Azuara-Blanco // *Surv. Ophthalmol.*— 2000.— № 44.— P. 415–425.
 8. *Presnell S. C.* Stem cells in adult tissues / S. C. Presnell, B. Petersen, M. Heidarani // *Semin. Cell Dev. Biol.*— 2002.— № 13.— P. 369–376.
 9. *Петренко А. Ю.* Стволовые клетки. Свойства и перспективы клинического применения / А. Ю. Петренко, Ю. А. Хунов, Э. Н. Иванов.— Луганск: Пресс-Экспресс, 2011.— 368 с.
 10. *Ahmad I.* Identification of neural progenitors in the adult mammalian eye / I. Ahmad, L. Tang, H. Pham // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2000.— № 270.— P. 517–521.
 11. Adult corneal limbal epithelium: a model for studying neural potential of nonneural stem cells/progenitors / X. Zhao, A. V. Das, W. B. Thoreson [et al.] // *Dev. Biol.*— 2002.— № 250.— P. 317–331.
 12. Neuronal differentiation and morphological integration of hippocampal progenitor cells transplanted to the retina of immature and mature dystrophic rats / M. J. Young, J. Ray, S. J. Whiteley [et al.] // *Mol. Cell. Neurosci.*— 2000.— № 16.— P. 197–205.
 13. Transplantation of EGF-responsive neurospheres from GFP transgenic mice into the eyes of rd mice / B. Lu, T. Kwan, Y. Kurimoto [et al.] // *Brain Res.*— 2002.— № 943.— P. 292–300.

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЛІКУВАННІ НЕЙРОРЕТИНОПАТІЙ

Ю. А. ДЬОМІН

Описано найважливіші напрями наукових досліджень у галузі клітинної терапії. Показано результати, можливості та перспективи для лікування нейроретинопатій стовбуровими клітинами.

Ключові слова: клітинна терапія, нейроретинопатії, стовбурові клітини.

CONTEMPORARY TENDENCIES OF CELLULAR TECHNOLOGIES DEVELOPMENT IN TREATMENT OF NEURORETINOPATHY

Yu. A. DEMIN

The most important directions of research in the field of cellular therapy are described. The results, capabilities, and prospects for treatment of neuroretinopathy with stem cells are shown.

Key words: cellular therapy, neuroretinopathy, stem cells.

Поступила 06.12.2012