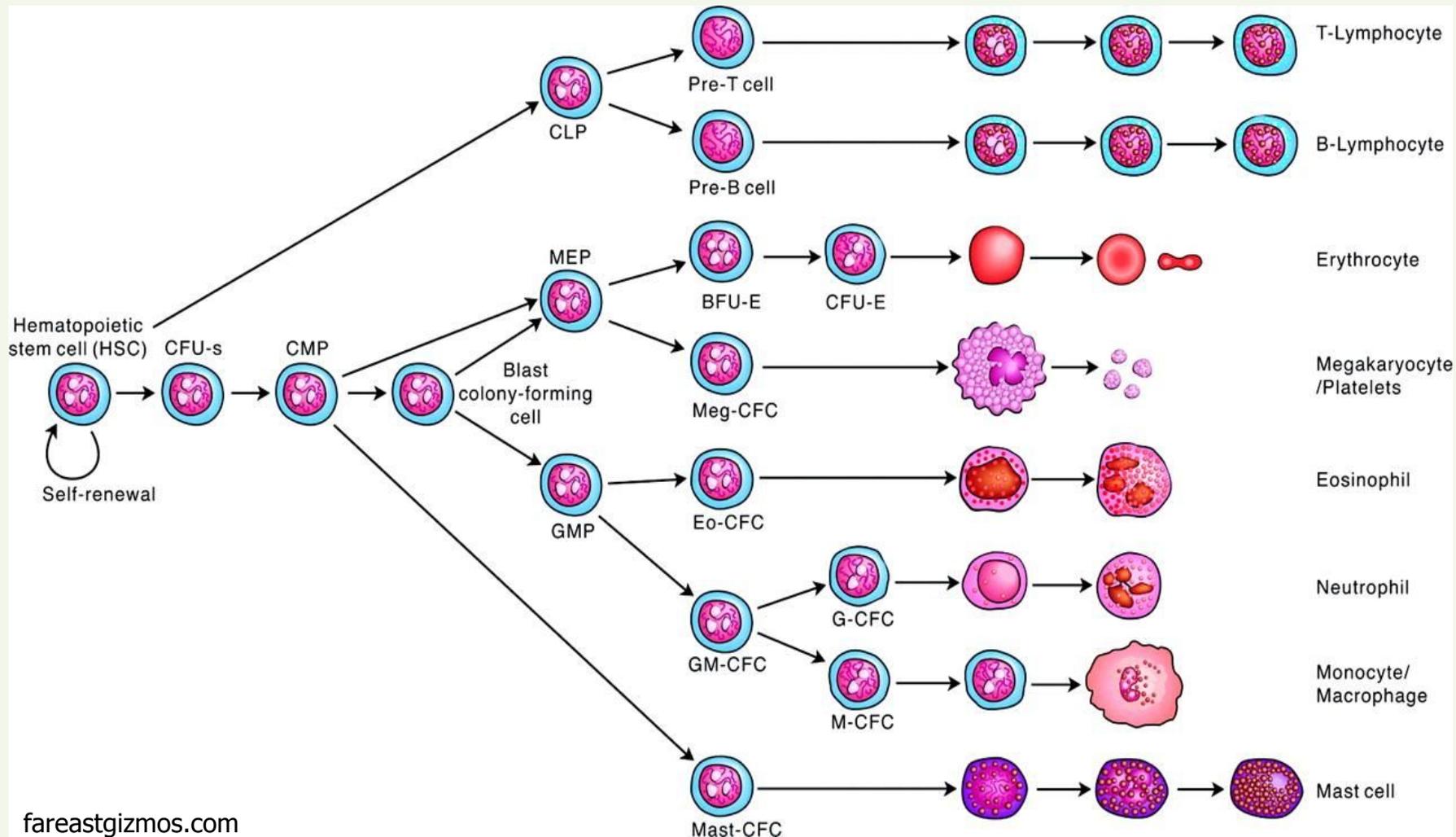


# Стволовые клетки

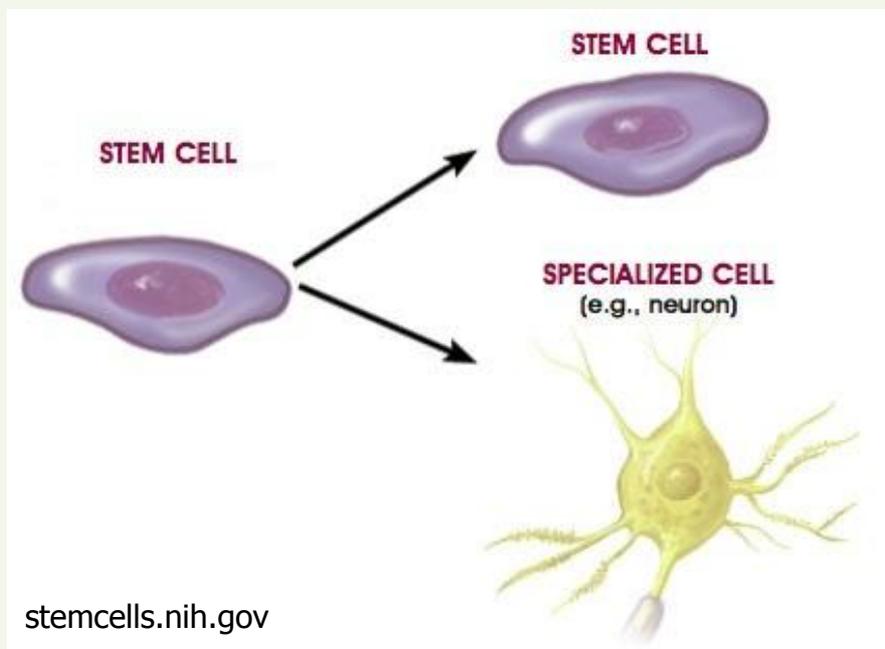


transcells.ru

Термин «стволовая клетка» был введён в научный обиход русским гистологом Александром Максимовым (1874-1928). Он постулировал существование стволовой кроветворной клетки.



# Характеристики стволовых клеток

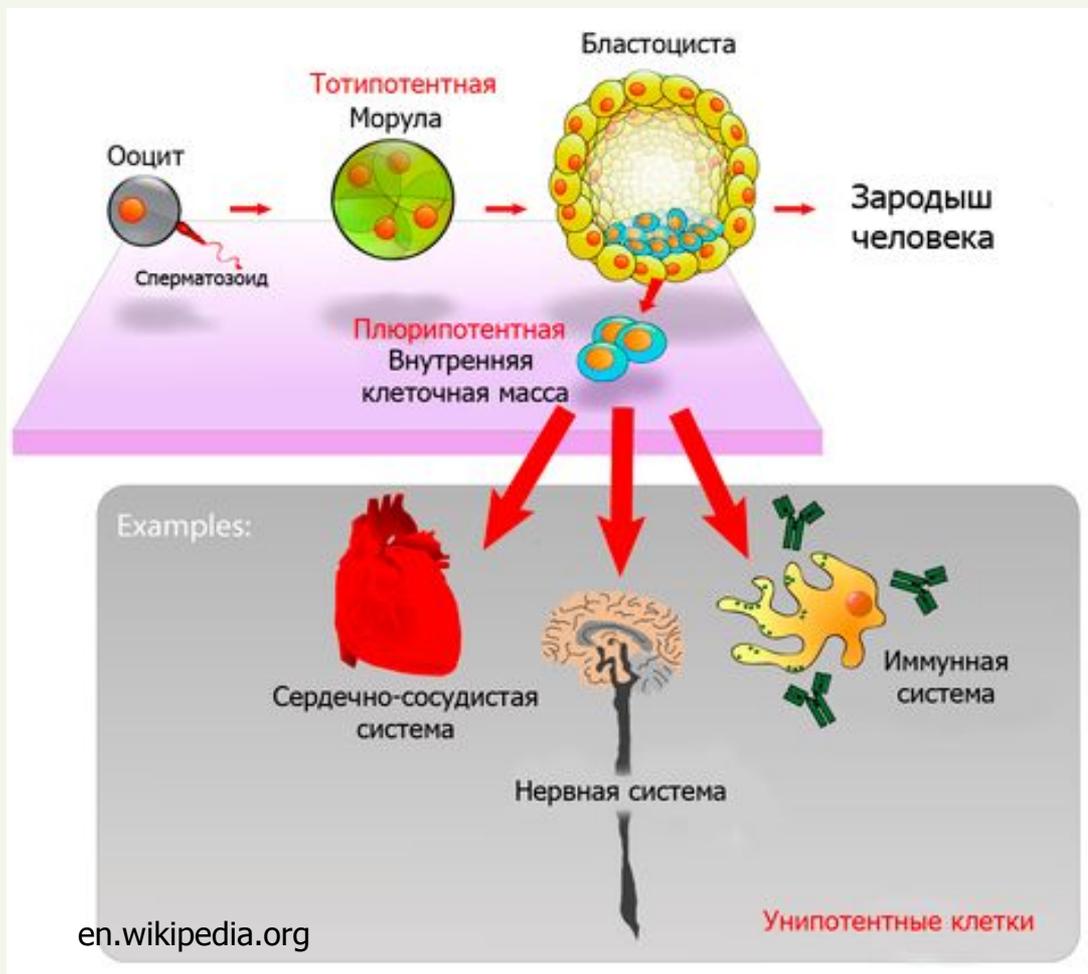


Стволовые клетки **могут делиться неограниченно**, а зрелые клетки обычно имеют ограниченное количество циклов деления.

**Объясняется это активностью теломеразы в стволовых клетках** – концы их хромосом после репликации ДНК надстраиваются, и поэтому клетки способны совершать потенциально бесконечное количество клеточных делений.

**При делении** стволовой клетки **одна из дочерних клеток дифференцируется, а вторая остается стволовой**. За счет этого стволовые клетки образуют самоподдерживающуюся популяцию.

**Хоминг** – способность многих стволовых клеток мигрировать к зоне повреждения и дифференцироваться; факторы, которые определяют путь развития стволовых клеток, находятся в цитоплазме. Это иРНК, транскрибированные с тех генов (их примерно 3 тысячи), которые отвечают за раннее развитие эмбриона.



**Зигота и бластомеры морулы тотипотентны**, т.е. они могут дать начало любому типу клеток эмбриона и внешних эмбриональных тканей. **Плюрипотентные** клетки способны формировать все типы клеток эмбриона. К ним относятся **эмбриональные стволовые клетки (ЭСК)**, **первичные половые клетки (ППК)** и клетки эмбриональных карцином. **ЭСК** (или *pluripotent stem cells* – *PSC*), впервые выделил американский биолог Мартин Эванс в 1981 г. из внутренней клеточной массы бластоцисты мыши.

В 1999 г. журнал Science признал открытие эмбриональных стволовых клеток третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека».

## СОСТАВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



Другие типы стволовых клеток локализуются в сформировавшихся тканях взрослого организма (*adult stem cells*). Они варьируют по способности к дифференцировке **от мультипотентных до унипотентных**. Фриденштейн А.Я. и его сотрудники впервые показали, что **в костном мозге помимо гемопоэтических имеются стромальные стволовые клетки**, которые при культивировании формировали колонии фибробластоподобных клеток.

У новорожденного в костном мозге на 10 тыс. стволовых кроветворных клеток – одна стромальная клетка.

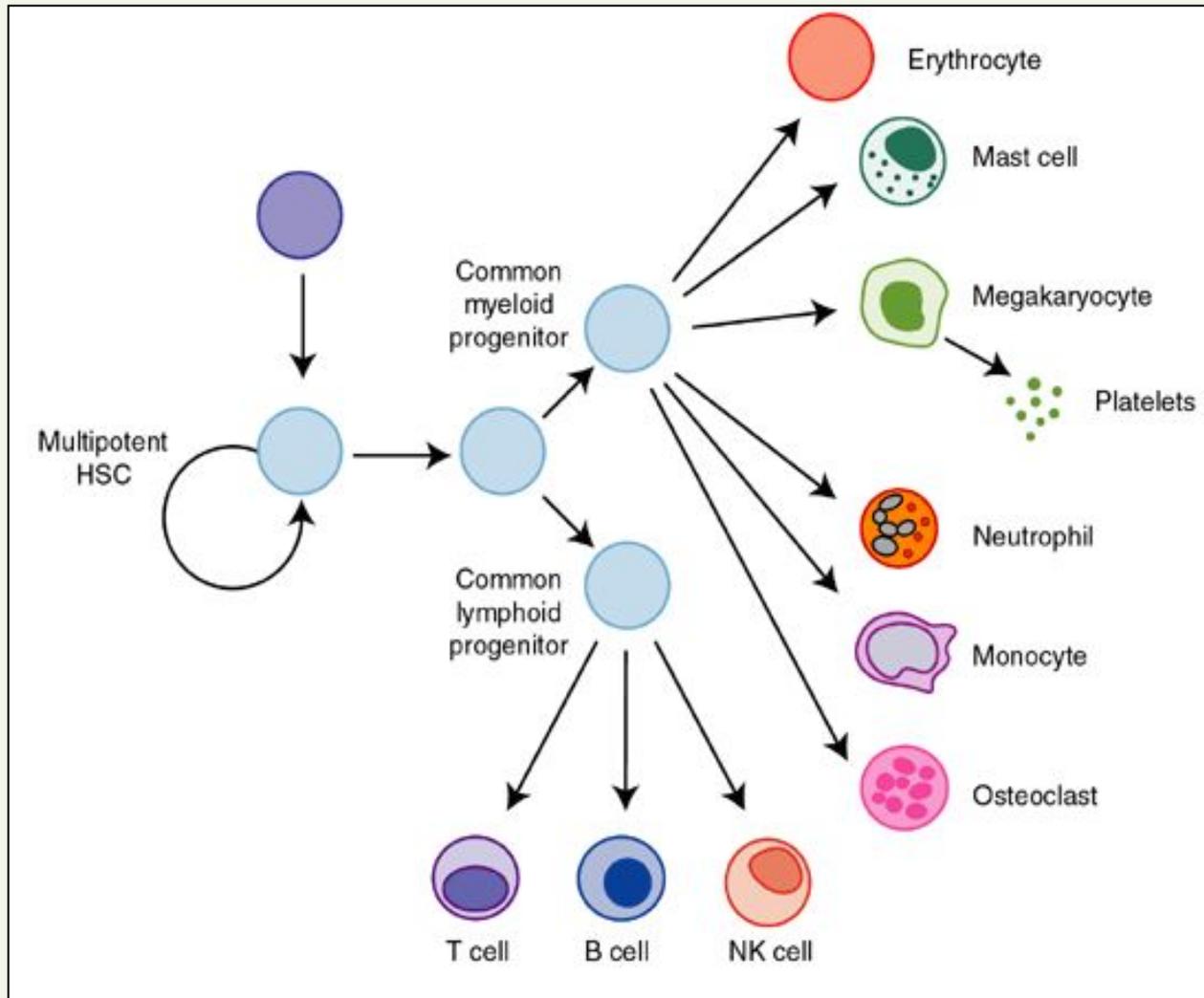
У подростков стромальных клеток уже в 10 раз меньше, и с возрастом их количество продолжает уменьшаться – в 70 лет остается 1 стволовая клетка на миллион!..

## ПУТИ ПРЕВРАЩЕНИЯ СТРОМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



nature.web.ru

# Haematopoietic stem cells (HSCs) – гематогенные клетки костного мозга

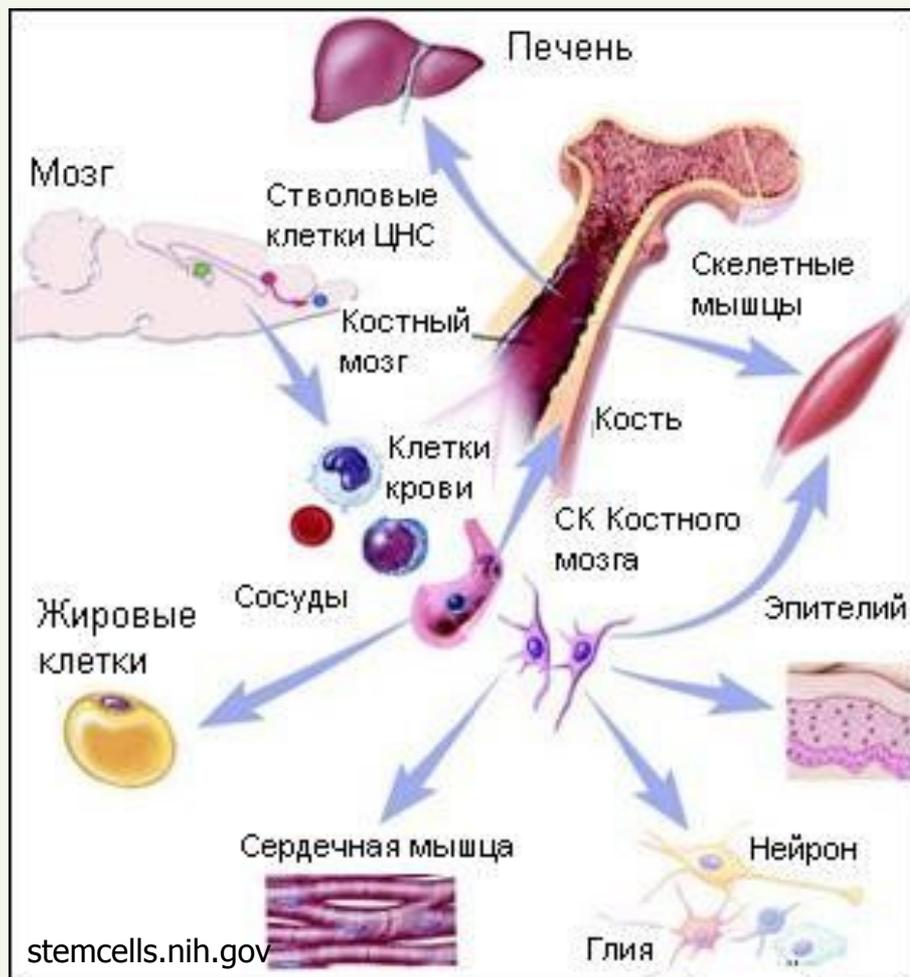


**Фибробласты** (от лат. *fibra* – волокно и греч. βλάστη – росток) – клетки соединительной ткани, синтезирующие внеклеточный матрикс. Фибробласты секретируют предшественники белков коллагена и эластина, а также мукополисахариды.



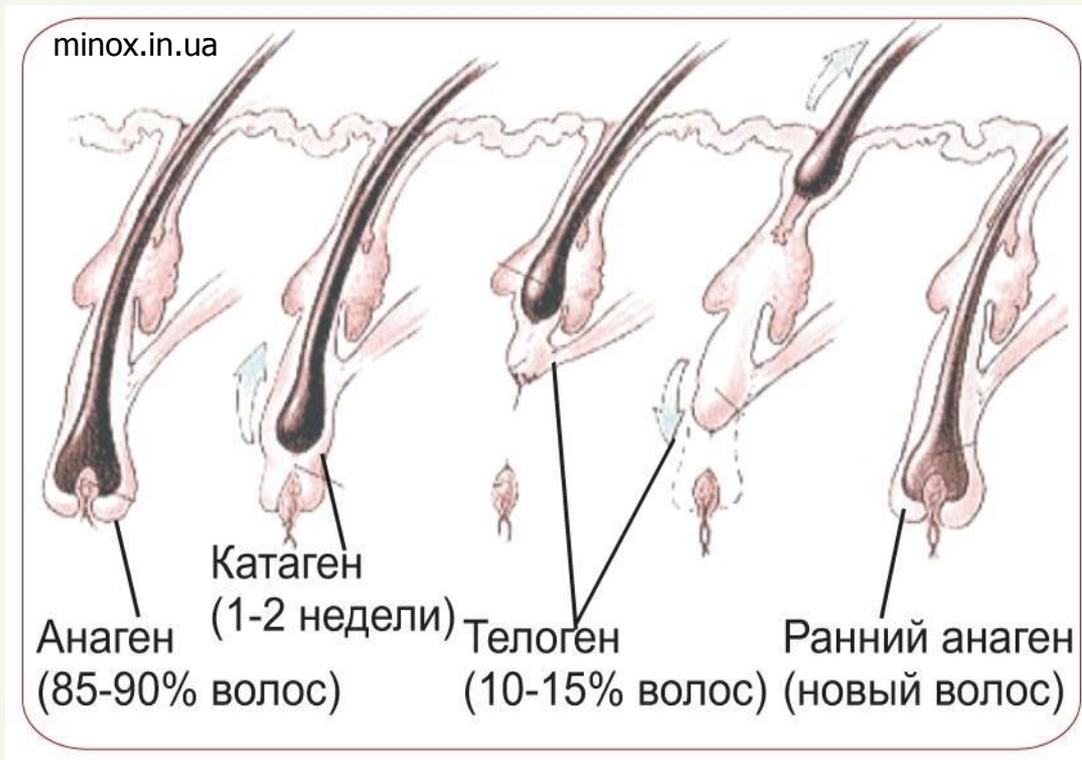
Форма фибробластов разнообразна, зависит от уровня их активности и локализации в организме. Активные фибробласты увеличенного размера, имеют отростки, овальное ядро, богаты рибосомами. Неактивные фибробласты (фиброциты) размером меньше, имеют веретенообразную форму.

В здоровом организме существует универсальный механизм залечивания повреждений с помощью стромальных клеток костного мозга. Получив соответствующий сигнал из центральной нервной системы, стромальные клетки начинают поступать в поврежденный участок. Достигнув места повреждения, они под действием определенных сигнальных молекул превращаются в недостающие клетки поврежденной ткани.



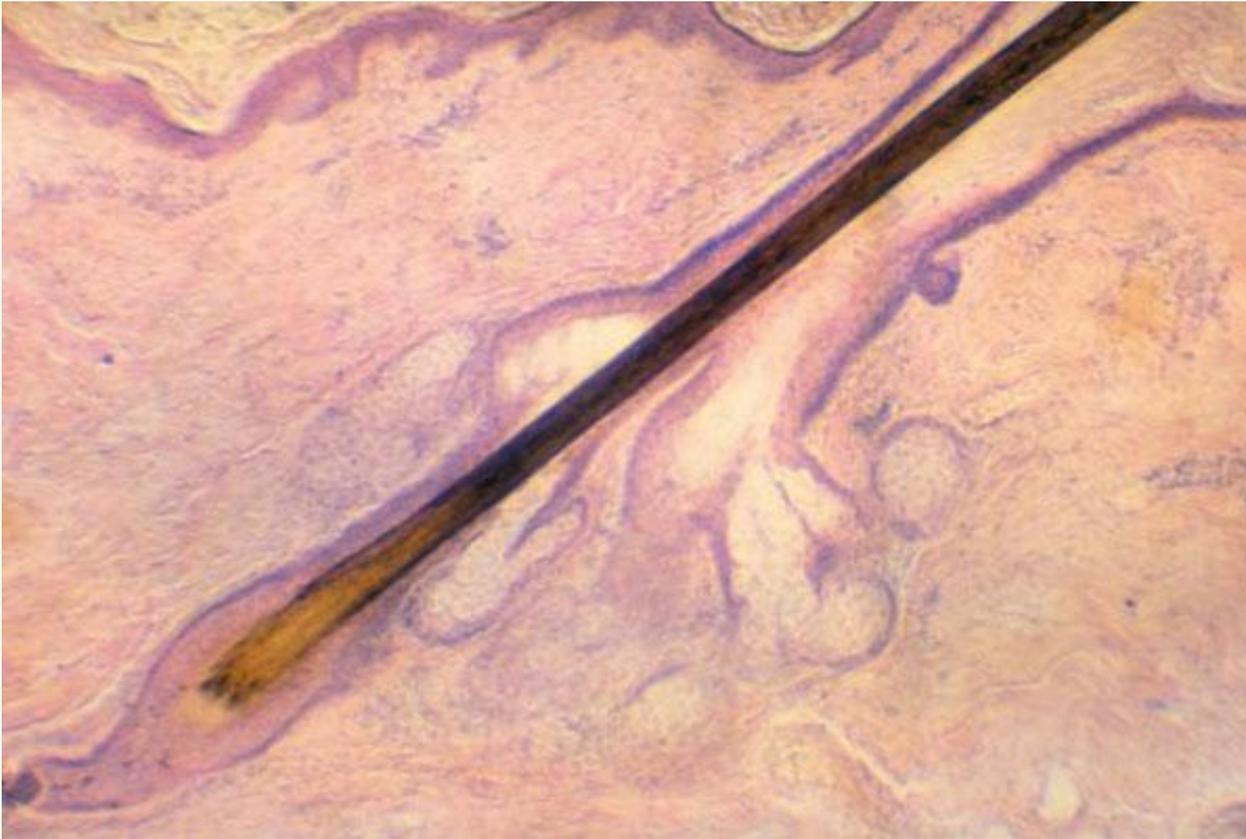
Но хранилище стромальных клеток не может быть неисчерпаемым. После залечивания обширных повреждений костный мозг «пустеет», да и с возрастом запас стромальных клеток значительно уменьшается.

**Тканеспецифичные стволовые клетки** располагаются в разных видах тканей и, в первую очередь, отвечают за обновление их клеточной популяции, первыми активируются при повреждении. Обычно они обладают более низким потенциалом, чем стромальные клетки костного мозга, и тогда их относят к унипотентным. Стволовые клетки жировой ткани обладают более широким потенциалом – они ближе к мультипотентным.



В основании постоянной части фолликула под сальной железой находится выпуклость (bulge) с прилегающей к ней гладкой мышцей. Анатомически bulge – утолщенная часть стенки фолликула, место хранения стволовых унипотентных клеток – от них зависит регенерация волосяного фолликула. Чтобы начался рост волоса вместо выпавшего, стволовые клетки из bulge спускаются вниз волосяной луковицы и дают начало новой популяции стволовых клеток.

Человеческий волос растет непрерывно, чередуя периоды роста и отдыха, которые называются циклами роста волоса. В цикле три фазы: **анаген** – фаза роста; **катаген** – фаза деградации; **телоген** – фаза отдыха. Период роста (анаген) длится 2–8 лет, затем за 1–2 недели фолликул почти полностью разрушается (катаген). Следующая за ним фаза отдыха (телоген) продолжается 2–4 месяца. Сбрасывается волос только в следующем цикле роста (анаген), когда начинает появляться новый стержень волоса. В среднем каждый день теряется 50–100 телогенных волос



Микрофотография  
продольного разреза  
волосяного фолликула  
человека.  
Из статьи Гретхен  
Фогель (Gretchen Vogel)  
в журнале *Science*  
о главном научном  
прорыве 2008 г.

Клетки волосяных фолликулов научились успешно перепрограммировать, получая аналоги эмбриональных стволовых клеток. Единственного извлеченного с корнем волоса достаточно, чтобы получить культуру клеток, способных многократно делиться и дифференцироваться, образуя клетки различного типа, генетически идентичные исходным или модифицированные определенным образом (например, можно удалить гены, работа которых вызывает какую-то болезнь, а затем внедрить измененные клетки в организм на место пораженных болезнью тканей).

# Терапевтическое использование стволовых клеток

starenie.ru

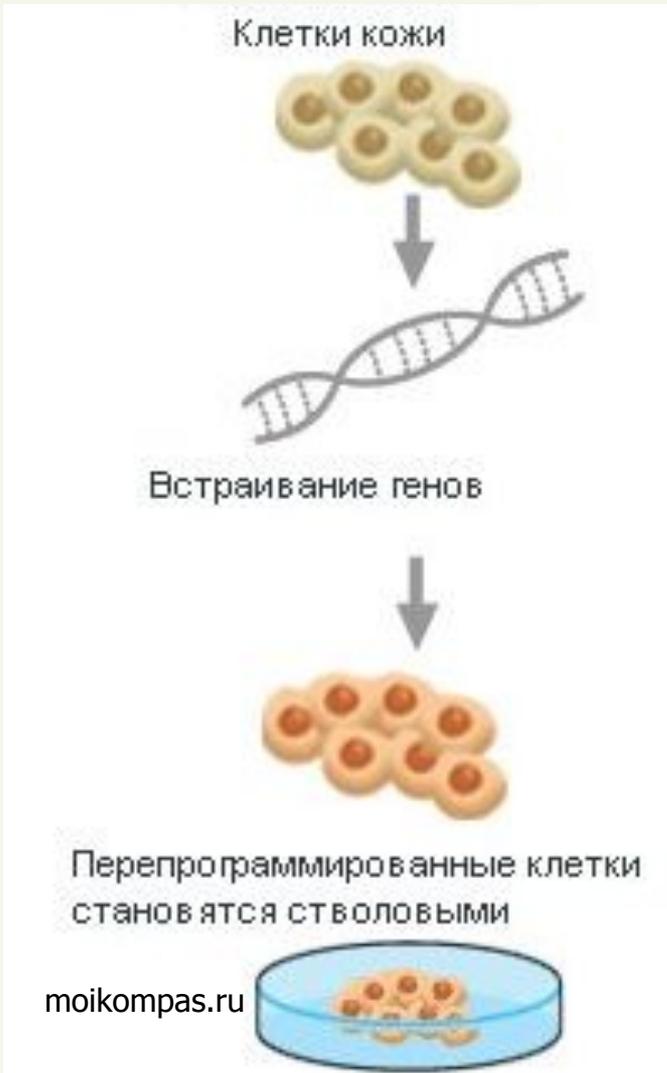


Стволовая клетка пуповины – мультипотентная; но в пуповине таких клеток мало.

**Фетальные стволовые клетки** – клетки зародыша на 9–12-й неделе развития, выделенные из абортивного материала. По способности к дифференцировке **относятся к мультипотентным** клеткам.

В начале 2010 г. американские ученые из университета в Северной Каролине сообщили о разработанной ими **технологии получения мультипотентных стволовых клеток из околоплодных вод** (без нанесения вреда собственно зародышу).

# Перепрограммирование



**Индукцированные плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки** (induced pluripotent stem cells, iPSC, или iPS) удалось получить из клеток различных тканей (в первую очередь фибробластов) **с помощью перепрограммирования методами генетической инженерии.**

2008 г. – разработаны методы перепрограммирования клеток путем введения в них «эмбриональных» генов (генов транскрипционных факторов *Oct4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Мyc* и *Nanog*) с помощью аденовирусов и других векторов. По мнению журнала *Science*, это было главным научным прорывом 2008 г.

**Перепрограммирование может индуцироваться временной экспрессией введённых генов, без их встраивания в геном клеток.**

2009 г. – из перепрограммированных с помощью метода тетраплоидной комплементации (трофобласты бластоцисты от другой особи,  $4n$ ) плюрипотентных клеток были получены клонированные мыши. Таким образом, впервые были получены клонированные животные без примеси генетического материала мтДНК яйцеклетки реципиента, и найден путь получения человеческих плюрипотентных клеток без использования человеческих эмбрионов.

# Терапевтическое клонирование

Возможна пересадка спинного мозга от донора, однако существуют как этические, так и технические затруднения, связанные с **трансплантацией гематопоэтических стволовых клеток** (например, гистосовместимость). Такие проблемы могут быть разрешены при **использовании собственных стволовых клеток** или **путем терапевтического клонирования**.

## Лечение раковых заболеваний

Химио- и лучевая терапия, используемые для уничтожения раковых клеток, убивают и стволовые клетки. В результате больной, вылечившийся от рака, может сразу умереть от пневмонии, т.к. из-за отсутствия стволовых клеток лишён иммунитета. Чтобы этого избежать, у пациента перед противораковой терапией забирают стволовые клетки, а после завершения лечения их вводят ему обратно.

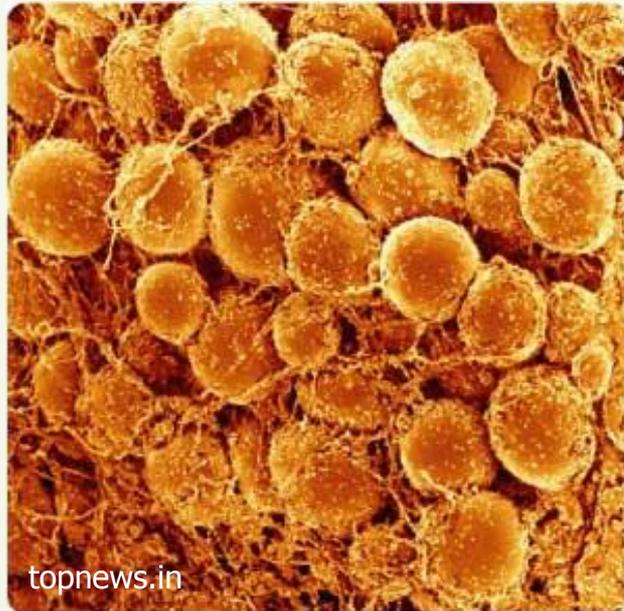


# Стромальные стволовые клетки

Это проверенный природой **собственный восстановительный резерв организма.**

## *Преимущества использования*

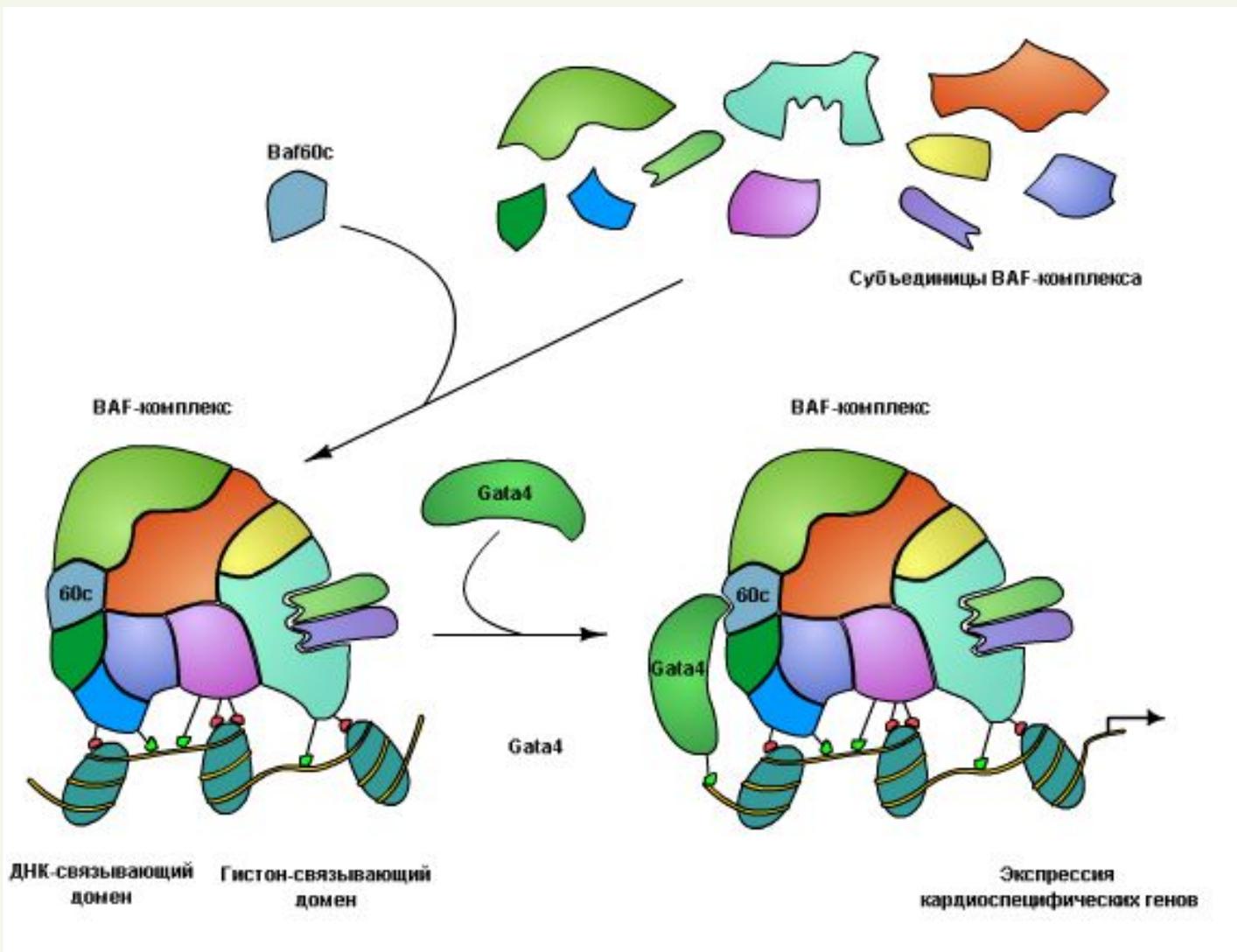
- ❑ Нулевой риск иммунного отторжения собственных стромальных клеток.
- ❑ Минимальная возможность их злокачественного перерождения.
- ❑ Безупречно с морально-этической точки зрения.
- ❑ Принципиально возможно вырастить большое количество стромальных клеток, а затем с помощью специальных сигнальных веществ направить их для восстановления поврежденных тканей.



В терапевтическом применении стромальных клеток сегодня, без сомнения, лидирует ортопедия. Для ожоговых больных используются дермальные эквиваленты кожи (искусственно выращенная кожа из клеток кожи пациента).

**Стромальные клетки можно получать из клеток жировой ткани (адипоцитов) – они сравнительно легко проходят процесс дедифференцировки.**

Адипоциты



**Хроматин-моделирующий BAF-комплекс** состоит из 11 субъединиц. Этот комплекс регулирует присутствие и положение нуклеосом на ДНК, разрешает связывание транскрипционных факторов с нуклеосомами. **Разные ткани отличаются различными комбинациями сборки субъединиц в BAF-комплексе.**

Опыт по трансдифференцировке *in vivo* клеток некардиогенной мезодермы в кардиомиоциты

Японские ученые, добавив в культуру стромальных клеток костного мозга мышей специальное вещество (5-азоцитидин), получили из них клетки сердечной мышцы. Такая клеточная терапия весьма перспективна для восстановления повреждений сердечной мышцы после инфаркта, потому что для нее используются собственные стволовые стромальные клетки организма, которые не отторгаются, кроме того, исключается вероятность их злокачественного перерождения.

Аналогичная работа была проведена с получением нейронов из стромальных клеток. Это вселяет надежду на излечение больных с тяжелыми поражениями спинного и головного мозга. Тем более, что при введении собственных стромальных клеток костного мозга в спинномозговой канал человека они равномерно распределяются по всем отделам головного мозга, не нарушая его структуры.

Стромальные стволовые клетки костного мозга человека дифференцируются в нейроны.



## **Опасности, связанные с использованием стволовых клеток**

1. Клинический опыт применения стволовых клеток чрезвычайно мал.
2. Отдаленные последствия лечения стволовыми клетками неизвестны.
3. В некоторых случаях существует риск онкогенного перерождения стволовых клеток;
4. Есть опасность инфицирования при терапии стволовыми клетками, т.к. часто неизвестно, где, как и из чего были получены эти стволовые клетки и тестировались ли они на инфекционную безопасность.

В Российской Федерации терапевтическое применение эмбриональных клеток станет возможным после принятия закона «О применении биомедицинских технологий в медицинской практике», который планирует рассмотреть Госдума РФ.