

Стволовые клетки и клеточная терапия: на пути к доказательной медицине

С.В. Яргин

Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Стволовые клетки и клеточная терапия в последние годы стали одной из самых популярных тем. Очевидно, не все опубликованные положения, а также применяемые на практике методы, обоснованы в соответствии с принципами доказательной медицины. В литературе наблюдается противоречие: в текстах рекламного характера речь идет о внедрении стволовых клеток в ткани, замещении поврежденных клеток, омоложении и т.п., а в некоторых научных статьях подчас сомнительный эффект объясняют паракринными или иммуномодулирующими механизмами, секрецией цитокинов и факторов роста. Однако если введение клеточных суспензий на самом деле эффективно, то более выраженного паракринного эффекта следовало бы ожидать от дифференцированных клеток с требуемыми характеристиками секреторной активности, а не от стволовых клеток с их минимальным уровнем дифференцировки и специализации. При решении вопроса о регистрации новых методов лечения предлагается учитывать опыт некоторых стран, где в последнее время были введены ограничения на практическое использование методов клеточной терапии, эффективность которых не доказана.

Ключевые слова: стволовые клетки, клеточная терапия, клеточная дифференцировка.

Стволовые клетки (СК) и клеточная терапия — одна из самых популярных тем последних лет. Повышенному интересу способствует чередование в некоторых публикациях термина СК со словом «омоложение» (Борисов К., 2006; Попов Л.С., 2008) или утверждениями вроде «безнадежно больным вводятся СК, которые улучшают и продлевают качество их жизни» (Борисов К., 2006). Популяризации данной темы послужили недавние публикации о Рудольфе Вирхове и клеточной патологии (Аничков Н.М., Перов Ю.Л., 2009; Сточик А.М. и соавт., 2009). Предлагается, что после имплантации клетки-потомки СК под действием микроокружения могут дифференцироваться в зрелые специализированные клетки соответствующей ткани. Однако это не подтверждается экспериментом с имплантацией самой стволовой из всех СК — оплодотворенной яйцеклетки. Эксперимент, поставленный самой природой, называется внеплодная беременность, при которой возникает эмбрион и плодные оболочки; проникновение эмбриональных структур в окружающие ткани осуществляется при этом посредством инвазии трофобласта, а не миграции отдельных клеток в интактную окружающую ткань. Из общей патологии известно, что локальное размножение клеток ведет к формированию узелка. Имплантация эмбриональных СК может привести к образованию тератомы (Blum V., Venvenisty N., 2009). На сегодняшний день невозможно представить себе механизм, с помощью которого СК могли бы внедряться в зрелую ткань (сердечную мышцу, печень, нервную, хрящевую ткань и т.п.) и проникать в патологически измененные участки, где в них предполагается потребность. Эмбриональные или созревающие структуры в тканях после имплантации СК не находят, хотя, казалось бы, их можно было бы увидеть в экспери-

менте, когда исследователь имеет возможность выполнить морфологическое исследование в любое время после имплантации. В обзорах литературы говорится, что у человека «трудно» доказать дифференцировку СК в функционирующие клетки, например кардиомиоциты (George J.C., 2010) или нейроны (Harting M.T. et al., 2009). В целом отмечается недостаток достоверной информации по выживаемости, миграции и интеграции СК (Li S.C. et al., 2010). Соответственно, в профессиональных публикациях речь идет об альтернативных механизмах действия клеточной терапии: иммуномодулирующем (Uccelli A. et al. 2008; Tyndall A., Gratwohl A., 2009), паракринном (LaPar D.J. et al. 2009) и др. Происходит подмена тезиса: в рекламных и коммерчески ориентированных текстах речь идет о замещении поврежденных клеток, омоложении, реконструкции мозга, размягчении и включении в работу рубцов в миокарде и т.п., а в статьях более высокого научного уровня подчас сомнительный эффект объясняют паракринными или иммуномодулирующими механизмами (Joggerst S.J., Hatzopoulos A.K., 2009), стимулирующим действием продуктов клеточного распада (Парлюк О.В. и соавт., 2008) и пр. Однако, если введение клеточных суспензий на самом деле обладает лечебным эффектом, то непонятно, почему нужно использовать именно СК с их минимальной дифференцировкой. Эффекта следовало бы ожидать от более зрелых клеток с требуемыми характеристиками секреторной активности.

Несмотря на многочисленные публикации, сомнения в эффективности и безопасности клеточной терапии остаются прежними. Аллогенная трансплантация СК, что бы под ней ни подразумевалось, представляет собой введение чужеродного белка, которое может вызвать иммунные реакции (Mishra P.K., 2008; Tasso R., Pep-

nesi G., 2009). В связи с этим вызывают озабоченность сообщения о клеточной терапии заболеваний с возможным участием в патогенезе иммунных факторов, например язвенного колита и болезни Крона (Конопляников А.Г. и соавт., 2009) или дилатационной кардиомиопатии (Кириллов А.М. и соавт., 2007). Более того, СК «имплантируют» не только внутривенно, но и интратрансцендентно, под оболочки спинного мозга (Зайцев А.Ю. и соавт., 2006), с помощью ангиографических процедур (Кириллов А.М. и соавт., 2007; Schoep-hard J.A., Hatzopoulos A.K., 2010) и хирургических операций, что само по себе сопряжено с риском осложнений. Что касается «аутоотрансплантации» СК, то эта процедура часто представляет собой, по сути дела, аутогемотрансфузию или аутоотрансплантацию с внутривенным (или иным) введением клеток собственного костного мозга или фракций крови типа лейкоконцентрата (Мхеидзе Д.М. и соавт., 2007). Аутогемотрансфузия безопаснее аллотрансплантации, но польза от нее сомнительна (за исключением восстановления популяции кроветворных клеток после химиотерапии и других давно известных областей применения). Смешение понятий, очевидно, служит коммерческим целям: химиотерапию (например рассеянного склероза) с последующей аутогемотрансфузией (Новик А.А. и соавт., 2009; Шевченко Ю.Л. и соавт., 2008) называют терапией СК.

Морфологию трудно представить себе механизмы проникновения СК в ткани при клеточной терапии различных заболеваний. Например, при лечении артроза имплантированным клеткам пришлось бы перемещаться в плотном бессосудистом матриксе гиалинового хряща. Даже если предположить, что СК гнездятся в поверхностных дефектах суставного хряща, размножаются там и продуцируют межклеточное вещество, остается непонятным, каким образом

достигається гладкість і конгруентність суставних поверхностей. Не известно, почему экзогенные СК, если они размножаются и продуцируют матрикс, не образуют разрастания, которые выкрашивались бы в полость сустава, обуславливая его дисфункцию и воспаление. Что касается, например, цирроза печени (Lorenzini S., Andreone P., 2007), то для его клеточной терапии трудно сформулировать теоретическое обоснование, поскольку гепатоциты способны к митозу, а при циррозе наблюдается их гиперрегенерация, ведущая к формированию узлов-регенератов. В публикациях, посвященных клеточной терапии цирроза печени, предполагается дифференцировка мезенхимальных СК в гепатоциты (Dai L.J. et al., 2009), но не обсуждается возможность превращения их потомства в стромальные фибробласты, что было бы более естественным для клеток мезенхимального происхождения. Подобная дифференцировка, вместо лечебного эффекта, могла бы ускорить прогрессирование цирроза печени. Не менее трудно представить себе механизм интеграции СК или их потомков в миокард, где многоядерные кардиомиоциты формируют сложную и целесообразную трехмерную структуру. Соответственно, участие СК в регенерации миокарда подвергается сомнению (Mishra P.K., 2008) и предполагаются другие механизмы лечебного действия стволовых клеток, например улучшение васкуляризации ишемизированного участка при инфаркте миокарда (Martin-Rendon E. et al., 2008). Польза от такой васкуляризации, если она действительно имеет место, сомнительна, поскольку ишемия обычно вызывается обструкцией расположенных в эпикарде крупных сосудов. Поэтому ослаблению ишемии могут способствовать функционирующие коллатерали, но не местное усиление микроциркуляции (Schaper W., Buschmann I., 1999; Nagy J.A. et al., 2003). Лечебный эффект также связывают с активацией клеток-предшественников в миокарде и с паракринным эффектом (Mishra P.K., 2008; LaPar D.J. et al., 2009). Однако, как уже отмечалось, нет оснований предполагать избирательную способность СК к оказанию специфического воздействия на микроокружение посредством паракринного или других эффектов: такие функции должны быть более развитыми у более дифференцированных клеток. Во всяком случае, эксперименты с суспензиями зрелых клеток были бы проще и дешевле. Механизм действия клеточной терапии при инфаркте миокарда остается неясным (Martin-Rendon E. et al., 2008). Возможность замещения клеток подвергается сомнению также в неврологии (Harting M.T. et al., 2009; Shihabuddin L.S., Aubert I., 2010).

В 2009 г. Министерство здравоохранения Китайской Народной Республики приняло ряд мер, направленных на прекращение практического применения методов с недоказанной клинической эффективностью, в том числе клеточной терапии (Qiu J., 2009). По-видимому, соответствующим учреждениям нашей страны стоило бы изучить этот опыт. Аналогичное реше-

ние было принято Министерством здравоохранения Болгарии в отношении сомнительных методик клеточной терапии неврологических заболеваний (Rossbauer M., 2008). В некоторых лечебных учреждениях больные или их родственники платят крупные суммы денег и, вместе с тем, ценный клинический опыт оказывается потерянным для науки: материально заинтересованные исследователи нередко склонны к завышению положительного эффекта и занижению данных об осложнениях. В качестве возражения против запретительных мер можно услышать, что у тяжелых больных отбирают последнюю надежду. Ответ на это может быть только один: лечение с помощью методов, эффективность и безвредность которых требует доказательств, должно проводиться бесплатно на основании научно обоснованных показаний в рамках исследовательских программ. Только таким образом можно обеспечить объективный характер исследования и публикации результатов.

Литература

Аничков Н. М., Перов Ю. Л. (2009) Рудольф Вирхов: 150 лет учению о целлюлярной патологии. Архив патологии, 71(1): 3–8.

Борисов К. (2006) Стволовые клетки: правда и мифы. Наука и техника, Санкт-Петербург, 276 с.

Зайцев А.Ю., Красавин И.В., Брюховецкий А.С. и др. (2006) Динамика клинико-электрофизиографических показателей у пациентов с хроническим повреждением спинного мозга при лечении аутогенными гемопоэтическими стволовыми (CD34+) клетками. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия, 1(3): 48–53.

Кириллов А.М., Фатхудинов Т.Х., Дьячков А.В. и др. (2007) Трансплантация аллогенных клеток при лечении пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Клеточные технологии в биологии и медицине, 4: 226–230.

Коплянинов А.Г., Князев О.В., Лазебник Л.В., Цыб А.Ф. (2009) Экспериментальное обоснование и клинический опыт клеточной терапии методом системной трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток при язвенном колите и болезни Крона. В кн: Сборник тезисов «Аутологичные стволовые клетки экспериментальные и клинические исследования». МГУ, Москва, с. 33–34.

Мхеидзе Д.М., Гришина В.В., Мелкова К.Н. и др. (2007) Заготовка гемопоэтических стволовых клеток. Методическая рекомендация. Утверждено ФМБА России 17.01.07. Полиграф, Москва.

Новик А.А., Ионова Т.И., Иванов Р.А. (2009) Аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток — новый метод лечения рассеянного склероза. Береста, Санкт-Петербург.

Парлюк О.В., Селедцов В.И., Рабинович С.С. и др. (2008) Результаты клеточной терапии, примененной в системе интенсивного лечения травматических ком. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия, 3(3): 51–55.

Попов Л.С. (2008) Горизонты некоторых генетических успехов на пути к биомедтехнологиям. Новый ключ, Москва, 199 с.

Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин С.Н., Сточик А.А. (2009) Из истории патологии XIX века. Патологическая анатомия и патология в первой половине XIX века. Архив патологии, 71(5): 5–10.

Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др. (2008) Трансплантация кроветворных ство-

ловых клеток при рассеянном склерозе. Клеточная терапия и трансплантация, 1(2): 15–16.

Blum B., Benvenisty N. (2009) The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells. Cell Cycle, 8(23): 3822–3830.

Dai L.J., Li H.Y., Guan L.X. et al. (2009) The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis. Stem Cell Res., 2(1): 16–25.

George J.C. (2010) Stem cell therapy in acute myocardial infarction: a review of clinical trials. Transl. Res., 155(1): 10–19.

Harting M.T., Jimenez F., Xue H. et al. (2009) Intravenous mesenchymal stem cell therapy for traumatic brain injury. J. Neurosurg., 110(6): 1189–1197.

Joggerst S.J., Hatzopoulos A.K. (2009) Stem cell therapy for cardiac repair: benefits and barriers. Expert. Rev. Mol. Med., 11: e20.

LaPar D.J., Kron I.L., Yang Z. (2009) Stem cell therapy for ischemic heart disease: where are we? Curr. Opin. Organ. Transplant., 14(1): 79–84.

Li S.C., Tachiki L.M., Luo J. et al. (2010) A biological global positioning system: considerations for tracking stem cell behaviors in the whole body. Stem. Cell. Rev., Mar. 18 [Epub ahead of print].

Lorenzini S., Andreone P. (2007) Stem cell therapy for human liver cirrhosis: a cautious analysis of the results. Stem. Cells, 25(9): 2383–2384.

Martin-Rendon E., Brunskill S.J., Hyde C.J. et al. (2008) Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. Eur. Heart J., 29(15): 1807–1818.

Mishra P.K. (2008) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of heart failure: is it all paracrine actions and immunomodulation? J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown), 9(2): 122–128.

Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F. (2003) VEGF-A(164/165) and PlGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. Trends Cardiovasc. Med., 13(5): 169–175.

Qiu J. (2009) China clamps down on controversial therapies. Lancet, 373(9678): 1834–1835.

Rossbauer M. (2008) Unproven stem-cell therapy ban. Nature, 454(7207): 923.

Schaper W., Buschmann I. (1999) VEGF and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases. Curr. Opin. Biotechnol., 10(6): 541–543.

Schoenhard J.A., Hatzopoulos A.K. (2010) Stem cell therapy: pieces of the puzzle. J. Cardiovasc. Transl. Res., 3(1): 49–60.

Shihabuddin L.S., Aubert I. (2010) Stem cell transplantation for neurometabolic and neurodegenerative diseases. Neuropharmacology, 58(6): 845–854.

Tasso R., Pennesi G. (2009) When stem cells meet immunoregulation. Int. Immunopharmacol., 9(5): 596–598.

Tyndall A., Gratwohl A. (2009) Adult stem cell transplantation in autoimmune disease. Curr. Opin. Hematol., 16(4): 285–291.

Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. (2008) Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat. Rev. Immunol., 8(9): 726–736.

Стовбурові клітини та клітинна терапія: на шляху до доказової медицини

С.В. Ягрін

Резюме. *Стовбурові клітини та клітинна терапія в останні роки стали однією з найпопулярніших тем. Очевидно, не всі опубліковані положення, а також застосовувані на практиці методи, обґрунтовані відповідно до принципів доказової медицини. У літературі спостерігається протиріччя: у текстах рекламного характеру йдеться про впровадження*

стовбурових клітин у тканини, заміщення ушкоджених клітин, омолодження тощо, а в деяких наукових статтях часом сумнівний ефект пояснюють паракринними або імунomodулювальними механізмами, секрецією цитокінів і факторів росту. Однак якщо введення клітинних суспензій насправді ефективно, то більш вираженого паракринного ефекту варто було б очікувати від диференційованих клітин із необхідними характеристиками секреторної активності, а не від стовбурових клітин з їхнім мінімальним рівнем диференціювання й спеціалізації. При вирішенні питання про реєстрацію нових методів лікування пропонується враховувати досвід деяких країн, де останнім часом введені обмеження на практичне використання методів клітинної терапії, ефективність яких не доведена.

Ключові слова: стовбурові клітини, клітинна терапія, клітинне диференціювання.

Stem cells and cell therapies: on the way to the evidence-based medicine

S.V. Jargin

Summary. Cell therapy and the stem cells have become popular last time, while reliability of some publications appears doubtful. Not all methods applied in practice are founded on evidence-based research. In literature, there is a controversy between supposed healing capacities of stem cells, associated with their supposed ability to move to and integrate into damaged tissue, and lack of clear morphological evidence that it really happens. Accordingly, there is a controversy between advertizing and scientific literature of higher quality: the former speaks about rejuvenation of tissues, while the latter explains sometimes questionable therapeutic effects by paracrine or immunomodulating mechanisms, secretion of growth factors and cytokines.

However, stem cells are undifferentiated, and an efficient paracrine function can hardly be awaited from them in comparison with other, higher differentiated cells. It should be noted in conclusion that the main problem about research and publication on the stem cells and cell therapy is the bias because of commercial impact. A concluding point is that registering authorities should take into consideration the experience of some foreign countries, where measures have been taken to prevent practical use of methods, which had not been proven according to the principles of evidence-based medicine, including some stem cell therapies.

Key words: stem cells, cell therapy, cell differentiation.

Адрес для переписки:

Яргин Сергей Вадимович
115184, Москва,
пер. Климентовский, д. 6, кв. 82

Реферативна інформація

Все антидепрессанты повышают риск суицидального поведения у детей

По материалам pediatrics.aappublications.org

Результаты исследования, опубликованные 12 апреля 2010 г. в журнале «Pediatrics», показали, что повышенный риск суицидального поведения у детей и подростков, принимающих антидепрессанты, справедлив для всех препаратов данной группы.

Группа ученых из Гарвардского университета (США) и Университета Британской Колумбии (Канада) провела 9-летнее когортное исследование 20 906 детей в возрасте от 10 до 18 лет, у которых была диагностирована депрессия и которым назначили селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (selective serotonin reuptake inhibitor) или трициклические антидепрессанты. В течение первого года с момента получения препаратов было зарегистрировано 266 попыток и 3 случая суицида. Ученые не обнаружили какого-либо существенного различия между такими антидепрессантами, как флуоксетин, циталопрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин. Риск для трициклических антидепрессантов был аналогичен таковому для ингибиторов обратного захвата серотонина.

По словам исследователей, результаты их работы подтверждают решение Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration), согласно которому антидепрессанты несут потенциальный риск повышения риска суицидального поведения среди детей и подростков, начавших принимать данную группу лекарственных средств.

«AstraZeneca» подает заявку на одобрение Axanum™ в ЕС

По материалам www.astrazeneca.com; www.marketwatch.com

4 июня 2010 г. компания «AstraZeneca Inc.» представила в регуляторные органы ЕС заявку на одобрение комбинированного препарата Ахапум™ (ацетилсалициловая кислота+эзомепразол), предназначенного для профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у пациентов, подверженных риску образования желудочных и/или дуоденальных язв. Как отмечают в компании, заявка основывается на результатах двух финальных фаз клинических исследований, в которых была продемонстрирована эффективность Ахапум по сравне-

нию с плацебо в предотвращении образования желудочных и дуоденальных язв.

Напомним, что несколько ранее Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration) запросило у компании дополнительную информацию относительно данного препарата.

Некоторые антидепрессанты повышают риск развития катаракты

По материалам www.ophsource.org

Люди пожилого возраста, принимающие антидепрессанты, подвержены повышенному риску развития катаракты. Об этом свидетельствуют результаты первого значительного исследования в данной области, опубликованные в июньском выпуске журнала «Ophthalmology».

В исследовании, проведенном под руководством Махьяра Этмайяна (Mahyar Etmijan) из Ванкуверского прибрежного института здравоохранения в Канаде (Vancouver Coastal Health Research Institute), были проанализированы данные почти 19 000 человек в возрасте от 65 лет и старше. Результаты сравнивали с контрольной группой в 190 тыс. человек.

Согласно полученным данным наиболее выраженный эффект имели три селективных ингибитора обратного захвата серотонина: флувоксамин, при приеме которого отмечали повышение риска на 39%, венлафаксин (33%) и пароксетин (23%). Видимое повышение риска было связано с текущим применением препаратов. Для некоторых антидепрессантов связи между применением и риском развития катаракты выявить не удалось. Исследователи объясняют это тем, что количество пациентов, принимавших препараты, было слишком малым, чтобы достоверно продемонстрировать подобную связь; также, по словам ученых, это могло быть следствием того, что лишь отдельные компоненты исследуемых препаратов связаны с развитием катаракты. Исследователи заявляют, что эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

По словам доктора М. Этмайяна, хрусталик глаза имеет серотониновые рецепторы, поэтому повышение концентрации серотонина может привести к помутнению хрусталика и образованию катаракты, что было подтверждено исследованиями на животных.