

Науковці вирішують проблему обмеженого проведення терапії стовбуровими клітинами

Джерело: *Каліфорнійський університет – Сан-Дієго*

Науковці Каліфорнійського університету в Сан-Дієго віднайшли ефективну стратегію, яка може запобігти відторгненню імунною системою людини трансплантатів, отриманих з ембріональних стовбурових клітин, що є однією з основних проблем, яка обмежує розвиток терапії стовбуровими клітинами людини. Їхнє відкриття також може сприяти кращому розумінню того, як пухлини ухиляються від імунної системи людини, коли поширюються по всьому тілу.

Здійснення цього відкриття, опублікованого в інтернет-виданні журналу «Cell Stem Cell» у співпраці з ученими з Китаю, стало можливим завдяки виведенню «олюднених» лабораторних мишей, які мали функціональну імунну систему людини, здатну до сильного імунного відторгнення чужорідних клітин, отриманих з ембріональних стовбурових клітин людини.

Оскільки людські ембріональні стовбурові клітини відрізняються від клітин власне тіла, тобто є «алогенними», імунна система людини за умов нормального функціонування атакуватиме ці чужорідні клітини. Одним зі способів зменшити «алогенну імунну відповідь» організму є пригнічення імунної системи за допомогою імунодепресантів.

«Під час трансплантації органів як способу порятунку пацієнтів із захворюваннями в термінальній стадії цей метод (пригнічення імунної системи) був досить успішним, – зазначає Yang Xu, професор біології, який очолював команду дослідників за участю Ananda Goldrath, ад'юнкт-професора біології з Каліфорнійського університету в Сан-Дієго. – Але в умовах терапії стовбуровими клітинами довгострокове застосування токсичних імунодепресантів у пацієнтів, які перебувають у процесі лікування хронічних захворювань, таких як хвороба Паркінсона або цукровий діабет, створює серйозні проблеми зі здоров'ям».

Дослідники вже давно шукали модель імунітету людини, яка дозволила б їм розробити стратегію безпечної імплантації алогенних клітин, отриманих з ембріональних стовбурових. «Проблема в тому, що в нас були дані тільки щодо імунної системи мишей, а вони не завжди застосовні до людей, тому що імунні системи людини та миші істотно відрізняються, – пояснює Xu. – Тож ми вирішили оптимізувати «олюднену» мишу, надавши їй функціональну імунну систему людини».

Щоб здійснити це, біологи взяли імунодефіцитних лабораторних мишей і пересадили їм зародкові тканини людського тимуса і кровотворні стовбурові клітини, отримані із зародка печінки того ж донора.

«Цей процес відтворив у мишей нормально функціонуючу імунну систему людини, яка ефективно відторгає клітини, отримані з людських ембріональних стовбурових клітин», – зазначає Xu. Далі за допомогою цих «олюднених» мишачих моделей біологи протестували різноманітні імуносупресорні молекули самостійно або в поєднанні і виявили одну комбінацію, яка відмінно захищала клітини, отримані з людських ембріональних стовбурових клітин, від імунного відторгнення.

Це була комбінація CTLA4-Ig – препарат, схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration) і призначений для лікування ревматоїдного артриту, який пригнічував відповідальні за імунне відторгнення Т-клітини і білок PD-L1, який, як відомо, є важливим для стимулювання імунної толерантності до пухлин. Дослідники виявили, що поєднання цих двох молекул дозволило алогенним клітинам вижити в тілах «олюднених» мишей і не викликати імунного відторгнення.

«Якщо помістити обидві молекули в клітини, отримані з ембріональних клітин людини, ми можемо захистити ці клітини від алогенного імунного відторгнення», – вважає Xu. – Якщо ви помістили тільки одну таку молекулу, жодного ефекту не буде. Ми все ще не знаємо точно, як саме ці шляхи працюють разом, щоб придушити імунне відторгнення, але тепер у нас є ідеальна система для вивчення цього».

Науковець і його команда дослідників також вважають, що їхнє відкриття разом із розвитком «олюднених» мишачих моделей може запропонувати такі необхідні інструменти для розробки способів активації імунної відповіді на пухлини, тому що ці молекули, як відомо, відіграють важливу роль у здатності пухлин ухилятися від імунної системи людини.

«Ви маєте справу з тими самими шляхами, що захищають пухлини від нашої імунної системи», – зауважує Xu. – Якщо ми зможемо розробити стратегію розриву або приглушення цих шляхів у хворих із пухлинами, ми могли б активізувати імунітет до пухлин. Олюднена імунна система мишей – це дійсно потужна модель, за допомогою якої можна вивчати онкоімунітет людини».

Нові дані щодо стовбурових клітин раку молочної залози пояснюють, як поширюється рак

Джерело: *Система охорони здоров'я Мічиганського університету*

Дослідники виділяють два типи ракових стовбурових клітин, обидва необхідні для творення метастазів.

Енн-Арбор, штат Мічиган – Згідно з даними між-

народної спільноти науковців, стовбурові клітини раку грудей існують у двох різновидах, і кожен різновид відіграє важливу роль у тому, як рак поширюється. Отримані результати проливають нове світло на процес, який робить рак смертельною хворобою.

«Смертоносною частиною раку є його метастази, тому розуміння того, як відбувається метастазування, є вирішальним, – зауважує старший автор дослідження Max S. Wicha, доктор медичних наук, заслужений професор онкології та директор Загального онкологічного центру (Comprehensive Cancer Center) при Мічиганському університеті. – У нас є докази того, що ракові стовбурові клітини відповідають за метастазування – вони є насінням, яке сприяє поширенню раку. Тепер ми з'ясували, як стовбурові клітини роблять це».

По-перше, на зовнішньому боці пухлини певний різновид стовбурових клітин існує в стані, званому стан епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП). Здається, що ці стовбурові клітини перебувають у стані спокою, але вони дуже агресивні і в змозі проникнути в кровоплин і таким чином дістатися віддалених частин тіла.

Опинившись там, стовбурові клітини переходять у другий стан, який має протилежні характеристики і називається станом мезенхімально-епітеліального переходу (МЕР). Ці клітини здатні рости і продукувати власні копії, виробляючи нові пухлини.

«Щоб поширювати метастази і рости у віддалених органах, потрібні обидві форми ракових стовбурових клітин. Якщо стовбура клітина заблокована в одному чи іншому стані, вона не може

сформувати метастази», – зауважує Wicha.

Результати цього дослідження, опубліковані в січневому номері «Stem Cell Reports», викликали низку запитань щодо того, як лікувати або запобігти метастатичному раку молочної залози. Тепер дослідники мають зрозуміти, чи повинні нові методи лікування атакувати обидві форми стовбурових клітин, щоб бути успішними. Різні шляхи регулюють кожен тип стовбурових клітин, що вказує на те, що ефективні методи терапії мають бути націлені на кілька шляхів.

Крім того, існуючі тести зі спостереження за циркуляцією пухлинних клітин у крові, які допомагають визначити, чи поширюється рак, не видаються такими, що здатні охопити ЕМП-стовбурові клітини – ракові клітини, які переміщуються через кров. Дослідники Мічиганського університету працюють із колегами з Інженерного коледжу над розробкою нових інструментів ізоляції ЕМП-стовбурових клітин із крові хворих на рак.

«Тепер, коли ми знаємо, що дивимося на два різні стани ракових стовбурових клітин, ми можемо використовувати маркери, які розрізняють ці стани, щоб отримати краще уявлення про те, де є стовбурові ракові клітини, і визначити ефективність наших методів лікування», – пояснює Wicha.

Дослідження зосереджено винятково на стовбурових клітинах раку молочної залози, але науковці вважають, що отримані результати, швидше за все, матимуть наслідки і щодо інших типів раку.

Підготував В.М. Пушкар'юв, переклад О. Заяц