

Стволовые клетки: правда и вымыслы

В последние годы стволовые клетки стали одной из самых модных тем как среди специалистов, так и дилетантов. Неудивительно, что сведения о таких уникальных биообъектах обросли вымыслами. Об истинном положении дел в этой области рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом экспериментальной терапии и руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», дважды лауреат Государственной премии Украины

— Анатолий Иванович, что следует понимать под термином «стволовая клетка»?

— В настоящее время под стволовыми клетками (СК) понимают любые клетки организма, способные к активной пролиферации и дифференцировке в другие виды клеток. Наибольшей способностью к дифференцировке *in vitro* отличаются плюрипотентные эмбриональные СК, формирующие любые клеточные линии.

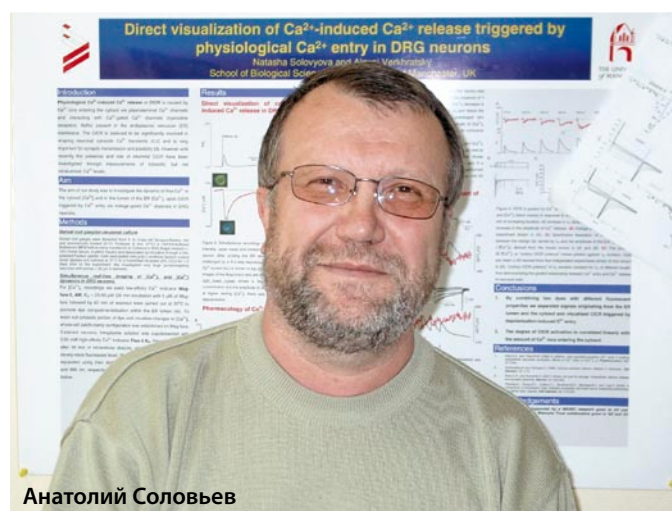
СК человека не только определяют закладку органов и тканей зародыша, но и способны эффективно обновлять ткани взрослого человека. Именно последнее качество обусловило в настоящее время необычайно высокий интерес к СК, широкое создание банков СК и коммерческих центров по их медицинскому использованию. Изучение СК считается одним из наиболее перспективных направлений в современной медицинской науке.

СК — клетки-родоначальницы, способные дифференцироваться в различные специализированные клетки организма человека. Это наименее зрелые клетки, относящиеся к популяции длительно живущих за счет сохранения высокого пролиферативного потенциала. Они поддерживают свое количество и способность к пролиферации на протяжении всей жизни индивидуума и генерируют короткоживущие прогениторные клетки, обладающие пролиферативным потенциалом и быстро дифференцирующиеся в зрелые клетки определенного типа ткани. Такие клетки называют еще коммитированными. Прогениторные клетки гемопоэза, например, ответственны за восстановление состава крови после их трансплантации в опустошенный в результате облучения костный мозг, после проведения химиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями.

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

— Зачем нужны СК взрослому организму?

— Во взрослом организме СК находятся в основном в костном мозге и в очень небольших количествах во всех органах и тканях. Они обеспечивают восстановление поврежденных участков органов и тканей. СК, получив от регулирующих систем сигналы о какой-либо «неполадке», по кровяному руслу устремляются к поврежденному органу. Они могут восстановить практически любое повреждение, превращаясь на месте в необходимые организму



Анатолий Соловьев

клетки (костные, гладкомышечные, печеночные, сердечной мышцы или даже нервные) и стимулируя внутренние резервы организма к регенерации (восстановлению) органа или ткани. Запас же СК у взрослого организма, в отличие от младенческого, очень невелик, поэтому в некоторых случаях обновить утраченные клетки он самостоятельно уже не в состоянии.

— Таким образом, с помощью введения дополнительных СК является возможность лечить различные заболевания?

— Совершенно верно. В принципе, используя такой подход, можно помочь больному излечиться от цирроза печени, инсульта, паралича, сахарного диабета, ряда заболеваний нервной системы и т.д. Уже сегодня ученые добились в данном направлении определенных успехов. Достижения в этой области клеточной медицины, казалось бы, делают возможности терапевтического использования СК практически безграничными. Однако, благодаря накоплению научных данных, выявлен и целый ряд недостатков СК, среди которых главными являются иммунологическая несовместимость клеток, пересаживаемых реципиенту, а также малигнизация (превращение в раковые клетки). Если первый из этих недостатков еще можно как-

то предвидеть, подбирать совместимого донора, то второй пункт вызывает реальные опасения при проведении терапии СК. Весьма проблематичным является также вопрос стандартизации таких клеток.

— **Какая классификация СК существует на сегодня?**

— СК можно разделить на три основные группы в зависимости от источника их получения: эмбриональные, фетальные и пост-натальные (СК взрослого организма).

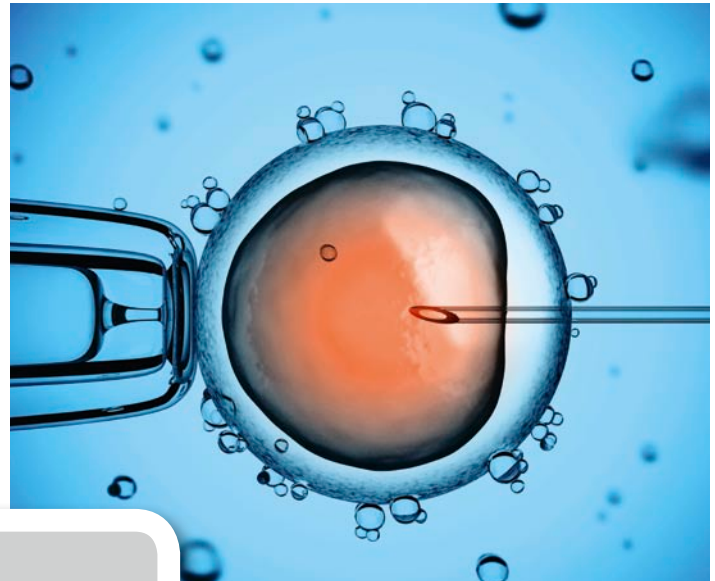
Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) образуют внутреннюю клеточную массу, или эмбриобласт, на ранней стадии развития эмбриона. Они являются плюрипотентными. Важный плюс этих клеток состоит в том, что они не экспрессируют HLA (*human leucocyte antigens*), т.е. не вырабатывают антигены тканевой совместимости. Каждый человек обладает уникальным набором этих антигенов, и их несовпадение у донора и реципиента является основной причиной несовместимости при трансплантации. Соответственно шанс на то, что донорские ЭСК будут отторгнуты организмом реципиента, очень невысок. Одним из основных недостатков ЭСК является невозможность использования аутогенного, т.е. собственного, материала для трансплантации, поскольку выделение ЭСК из эмбриона несовместимо с его дальнейшим развитием.

Фетальные СК получают из плодного материала после аборта (обычно срок гестации, т.е. внутриутробного развития плода, составляет 9–12 нед). Естественно, изучение и использование такого биоматериала также порождает этические проблемы. В некоторых странах продолжают работы по их изучению и клиническому применению. Например, британская компания ReNeuron исследует возможности использования фетальных СК для лечения больных с инсультом. Эти клетки уже начали дифференцировку и, следовательно, каждая из них, во-первых, может пройти только ограниченное число делений и, во-вторых, дать начало не любым, а достаточно определенным видам специализированных клеток. Так, из клеток фетальной печени могут развиваться специализированные клетки печени и кроветворные клетки. Из фетальной нервной ткани соответственно развиваются более специализированные нервные клетки.

С моей точки зрения, особого внимания заслуживают пост-натальные (взрослые) СК, так как именно они являются безупречными с этической точки зрения. Несмотря на то, что СК зрелого организма обладают меньшей потентностью по сравнению с ЭСК и фетальными СК, т.е. могут порождать меньшее количество различных типов клеток, этический аспект их исследования и применения не вызывает серьезных возражений. Кроме того, возможность использования аутогенного материала обеспечивает эффективность и безопасность лечения. СК взрослого организма можно разделить на три основные группы: гемопоэтические (кроветворные), мультипотентные мезенхимальные (стромальные) и тканеспецифичные прогениторные клетки.

— **Какие из научных исследований СК являются наиболее значимыми?**

— В 2006 г. в исследовании СК произошел настоящий прорыв после публикации японским исследователем Синъя Яманака результатов работы, в которой на мышах было установлено, что для превращения взрослой клетки в стволовую достаточно добавить



СК человека не только определяют закладку органов и тканей зародыша, но и способны эффективно обновлять ткани взрослого человека. Именно последнее качество обусловило в настоящее время необычайно высокий интерес к СК, широкое создание банков СК и коммерческих центров по их медицинскому использованию

к ней всего четыре гена. Как объясняет сам автор, сравнивая такое превращение с работой компьютера, «при этом запускается процесс, аналогичный форматированию жесткого диска, и клетка «забывает» все, чему она научилась, когда превращалась в высокоспецифичную». Примерно через год ему совместно с британцем Джоном Гердоном удалось получить подобные результаты на СК человека. Авторы назвали «перепрограммированные» взрослые клетки, полученные с помощью этого метода, индуцированными плюрипотентными клетками (iPS-клетками). Это открытие оказалось настолько значимым, что уже в 2012 г. С. Яманака и Дж. Гердон получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за «открытие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентные».

— **Что же сдерживает широкое распространение технологий лечения с помощью СК, в том числе и «перепрограммированных»?**

— Бытующее в народе мнение о том, что СК являются панацеей от всех болезней, — миф.

Во многих случаях они действительно эффективны, но для более широкого их распространения необходимо провести большое количество как доклинических, так и клинических исследований, причем для каждого заболевания отдельно. При этом возможно возникновение различных непредвиденных обстоятельств. Так, многие эксперты считают, что подсадка iPS-клеток может вызвать различные опухоли и т.д. Все это нуждается в тщательнейшей проверке, для чего необходимы огромные финансовые ресурсы и время. Проведение таких всеобъемлющих исследований может себе позволить либо достаточно богатое государство, либо солидные фармацевтические фирмы.

Тем не менее, по данным официальной статистики, только в США ежегодно лечение с использованием СК получают несколько миллионов пациентов с травмами позвоночника, заболеваниями нервной системы, суставов, сердца и сосудов, сахарным диабетом. В Европе результаты намного скромнее: например, в Италии или Франции счет идет на десятки тысяч. Понятно, что такое лечение является весьма дорогостоящим.

Подготовил Руслан Примаков, канд. хим. наук