

Стовбурові клітини пупкового канатика: біологічна характеристика, підходи до банкінгу та клінічного застосування



Насадюк Х. М.
Інститут клітинної терапії, Київ, Україна

e-mail: nasadyukch@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Враховуючи виражені імуносупресивні та регенеративні властивості, мезенхімальні стовбурові клітини пупкового канатика можуть знайти широке застосування у лікуванні аутоімунних захворювань та посттрансплантаційних ускладнень, а також з метою покращення приживлення трансплантату гемопоетичних стовбурових клітин і культивування клітин in vitro. В даному огляді представлено сучасну імунотипічну характеристику мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика, підходи до їх виділення, біобанкінгу та клінічного застосування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пупковий канатик; мезенхімальні стовбурові клітини; клітинна терапія; біобанкінг

Пуповина – це унікальна анатомічна структура, що зв'язує організм матері та плода під час вагітності, забезпечує плід киснем, поживними речовинами та виводить продукти його життєдіяльності. Пупковий канатик містить 2 пуповинні артерії і одну вену, огорнуті особливим різновидом пухкої сполучної тканини, яку називають вартонові драглі, що, в свою чергу, покриті амніотичним епітелієм [1].

Після народження дитини функція пупкового канатика вважається виконаною, і раніше його разом з плацентою піддавали утилізації. З кінця 80-х рр. XX століття ставлення до пуповини змінилось, оскільки було доведено, що кров, яка залишається в її судинах, містить велику кількість гемопоетичних стовбурових клітин, які дедалі ширше застосовуються у клінічній практиці як альтернатива кістковому мозку [2, 3]. На сьогоднішній день у світі виконано більше 35 000 трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин пуповинної крові для лікування злоякісних та інших захворювань у дітей і дорослих, а банки пуповинної крові зайняли важливе місце в структурі закладів охорони здоров'я більшості країн світу [2].

В 1991 р. до переліку потенційних джерел стовбурових клітин для цілей тканинної інженерії та регенеративної медицини віднесено тканину пуповини, коли групою дослідників McEleavey та ін. з вартонових драглів пупкового канатика людини було вперше виділено фібробластоподібні клітини, які являють собою різновид мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) [1, 4, 5]. МСК людини виділяють також з кісткового мозку, пуповинної крові, жирової тканини, амніотичної рідини, ендометрію, зубних тканин та ін. [3, 6, 9].

Стовбурові клітини пупкового канатика можна вважати мезенхімальними, оскільки вони відповідають мінімальним критеріям, які було визначено в 2006 році Комітетом з мезенхімальних і тканинних стовбурових клітин Міжнародного товариства клітинної

терапії (Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of the International Society for Cellular Therapy) [50]. Відтак, показано, що МСК пуповини експресують поверхневі маркери з такими кластерами диференціації: CD29, CD44, CD73, CD90, CD105 і не експресують CD14, CD34, CD45 і HLA-DR [8, 50]. МСК пупкового канатика характеризуються низькою експресією антигенів МНС I класу, що захищає їх при алогенному введенні від атаки натуральних кілерів реципієнта, а також низькою чи нульовою експресією антигенів МНС II класу [8]. Це дозволяє вважати мезенхімальні стовбурові клітини пупкового канатика менш імунотипними порівняно з клітинами, виділеними з інших джерел.

МСК пуповини здатні до самовідновлення та плюрипотентності і можуть диференціювати не лише в мезенхімальні (остеоцити, адипоцити, хондроцити), але й немезенхімальні клітинні лінії, включаючи похідні ектодерми (астроцити, олігодендроцити, нейрони) та ендодерми (гепатоцити) [1, 8, 9]. Також показано можливість диференціації МСК пупкового канатика у кардіоміоцити, остеоцити, хондроцити, міоцити, фібробласти, адипоцити та ін. [12]. Проліферативний потенціал МСК пуповини перевищує клоногенну здатність аналогічних клітин менструальної крові та жирової тканини [9]. Результати досліджень щодо плюрипотентності МСК пупкового канатика створюють передумови для їх клінічного застосування в регенеративній медицині. З огляду на фенотип та біологічні властивості, МСК пупкового канатика вважають «містком» між ембріональними стовбуровими клітинами та стовбуровими клітинами дорослого організму [8, 9].

В якості потенційного джерела різних популяцій стовбурових клітин мають цінність наступні фрагменти пупкового канатика: вартонові драглі, внутрішньосудинна ділянка, периваскулярна ділянка, субамніотична ділянка, кровоносні судини, амніотичний епітелій [1, 11, 12]. Із вартонових драглів пупкового канатика виділяють

мезенхімальні стовбурові клітини, тоді як епітеліальні – із внутрішньої поверхні пуповини та зовнішньої оболонки пупкового канатика [1, 11]. Із тканин, що оточують вартонові драгли, а також вен і артерій пупкового канатика можна виділити перспективні для тканинної інженерії судинних конструкцій ендотеліальні клітини-попередники [1, 12]. Показано, що МСК пупкового канатика продукують такі важливі біологічно активні речовини, як інтерлейкін-10, трансформуючий фактор росту бета, інтерлейкін-6, васкулоендотеліальний фактор росту, простагландин E2, циклооксигеназу, фактор росту гепатоцитів, фактор-інгібітор лейкемії, індоламін 2,3-диоксигеназу [6].

На сьогоднішній день для виділення МСК із пупкового канатика використовуються два методи: ферментативна обробка тканини із використанням колагенази I типу, трипсину, гіалуронідази або метод експлантів [1, 7, 10, 11, 14].

Перевагами мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика порівняно з МСК з інших джерел дорослого організму, є:

- доступність, економічність, етичність та простота отримання [1, 4, 13];
- вищий потенціал щодо експансії та диференціації порівняно з іншими стовбуровими клітинами дорослого організму [14];
- нижчий ризик передачі інфекцій [1];
- при клінічному застосуванні нижчий ризик розвитку тератоми [1];
- мультипотентність [1, 2];
- низька імуногенність [1, 6];
- імуносупресивний ефект [1, 24, 25, 46];
- при поєднаному застосуванні стимуляція приживлення трансплантату гемопоетичних стовбурових клітин [13, 32, 33, 34];
- ефективне середовище для культивування інших клітинних популяцій [6, 14];
- цінна клітинна сировина для потреб тканинної інженерії [10].

СВІТОВИЙ ДОСВІД БАНКІНГУ ТКАНИНИ ПУПКОВОГО КАНАТИКА

Зберігання тканини пупкового канатика у світі набуває дедалі більшої популярності і на сьогоднішній день пропонується більшості банків пуповинної крові сімейного типу одночасно із зберіганням пуповинної крові [2, 3]. Дана послуга позиціонується як можливість отримати, крім гемопоетичних, також унікальний запас МСК [1]. У деяких країнах світу зберігання пуповини одночасно з пуповинною кров'ю обирає вже близько 70 % сімей.

Зберігання пупкового канатика передбачає два технологічних підходи: виділення та кріоконсервування власне мезенхімальних стовбурових клітин як готового до застосування GMP-продукту і/або зберігання фрагменту тканин з перспективою виділення клітинної популяції в майбутньому, при необхідності клінічного застосування [5, 12, 15, 16]. На користь останнього наводяться аргументи про швидкий розвиток науки і ймовірність відкриття нових, невідомих зараз, популяцій стовбурових клітин, які можна буде виділити із кріоконсервованої тканини. В той же час, згідно з даними літератури, виділення стовбурових клітин з пупкового канатика до кріоконсервування у 8 разів збільшує кількість клітин, які можна зберегти [15]. Деякі біобанки пропонують зберігання анатомічно різних частин пупкового канатика, що можуть містити різні популяції стовбурових клітин [1, 4].

Неоднозначною є думка щодо об'єму матеріалу пупкового канатика, який слід зберігати. Деякі біобанки заохочують акушерів забирати якомога довший фрагмент пуповини, хоча найчастіше все ж заготовлюється 12-15 см. Підтвердженням впевненої експансії банкінгу пупкового канатика у світовій біоекономіці є пропозиція на ринку численних контейнерів для транспортування заготовленого матеріалу та інших витратних матеріалів для його переробки.

В європейських країнах вартість зберігання тканини пупкового канатика переважно є вдвічі нижчою за кріоконсервування пуповинної крові, тоді як в країнах регіону Азії та Океанії вартість цих послуг співставна. Також вважається, що можливість зберегти пупковий канатик в арсеналі послуг біобанку робить його більш конкурентоздатним [16].

ПІДХОДИ ДО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА

Виражені регенеративні та імуносупресивні властивості МСК пупкового канатика створюють передумови для їх дедалі ширшого використання в біомедичних дослідженнях та клінічній практиці [4, 12, 17, 20, 23, 33]. Станом на 2015 рік в міжнародній базі клінічних досліджень зареєстровано понад 50 клінічних випробувань, присвячених вивченню безпечності та ефективності застосування мезенхімальних стовбурових клітин пуповини у лікуванні різних захворювань, зокрема остеоартриту колінного суглоба, ревматоїдного артриту, аутизму, розсіяного склерозу, травми спинного мозку, бронхіальної астми, опіків, безпліддя, злоякісних захворювань системи кровообігу та ін. [17]. Загалом впровадження МСК пупкового канатика людини в практичну медицину та біотехнології відбувається у наступних напрямках:

- лікування аутоімунних хвороб (ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, виразковий коліт, хвороба Крона та ін.) [18, 19, 24, 45];
- лікування імунологічних посттрансплантаційних ускладнень та стимуляція приживлення гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку, периферичної чи пуповинної крові після трансплантації [31, 32, 33, 34];
- лікування захворювань серцево-судинної системи (постінфарктний кардіосклероз, кардіоміопатії, ішемічна хвороба серця, аритмії) [37, 38];
- лікування цирозу печінки та печінкової недостатності [39, 40, 41];
- лікування захворювань опорно-рухового апарату (остеоартрит та остеоартроз, травматичні пошкодження суглобів та сухожилів, переломи, спортивні травми, вроджені чи генетично обумовлені захворювання кісток) [7, 35];
- лікування захворювань нервової системи [45, 46, 47];
- лікування цукрового діабету [20];
- біоінженерія тканин та органів (еквівалентів шкіри і судин, клапанів серця, кістково-хрящових конструкцій) [7, 10, 35];
- в лабораторній практиці та біотехнологічній індустрії як фідер для культивування гемопоетичних та інших стовбурових клітин [14].

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА У ЛІКУВАННІ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

На сьогоднішній день достовірно відомо, що МСК, в тому числі отримані з пупкового канатика людини, здатні чинити імуносупресивну дію, що робить їх перспективним лікарським засобом у лікуванні аутоімунних захворювань та посттрансплантаційних ускладнень [18, 19]. Дослідженнями *in vivo* та *in vitro* показано взаємодію мезенхімальних стовбурових клітин із регуляторними T-лімфоцитами, а *in vitro* продемонстровано інгібування проліферації і цитотоксичності натуральних кілерів, дендритних клітин, зменшення продукції цитокінів, антитіл, процесів презентації антигену, тобто пригнічення імунологічних механізмів розвитку аутоімунної патології [18, 21, 22, 23].

Найпоширенішим аутоімунним захворюванням є ревматоїдний артрит, і, не зважаючи на досягнення сучасної фармакотерапії, ефективність лікування даного захворювання вимагає розробки нових альтернативних методів лікування [19, 24]. Ініціації клінічних випробувань із вивчення безпеки та ефективності клітинної терапії ревматоїдного артриту передували позитивні результати експериментальних досліджень, в яких застосовувалися мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку, синовіальної рідини та пупкового канатика [19, 24].

У клінічному дослідженні, що охопило 172 пацієнтів з активною формою ревматоїдного артриту з відзначеною неефективністю загальноприйнятого лікування, терапія протиревматичними препаратами проводилася одночасно з введенням МСК пупкового канатика та на тлі плацебо замість клітинного препарату. Доза мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика становила $4 \cdot 10^7$ клітин на

одну внутрішньовенну інфузію. Побічних дій клітинної терапії не відзначено. Застосування МСК пупкового канатика сприяло зниженню рівня тумор-некротизуючого фактора-альфа у крові, також у периферичній крові відзначено зростання частки CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ регуляторних Т-лімфоцитів. Згідно критеріїв Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology improvement criteria) та опитувальника оцінки здоров'я, терапевтичний ефект клітинної терапії зберігався 3-6 місяців та продовжувався повторною інфузією мезенхімальних стовбурових клітин [24].

Важливе місце серед аутоімунних захворювань, в лікуванні яких застосовуються МСК, займають системні запальні захворювання товстої кишки – хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт. В експериментальних дослідженнях у мишей з колітом, індукованим декстрансульфатом натрію, показано, що внутрішньочеревинне введення мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика зменшувало прояви запалення в слизовій оболонці товстої кишки, також відзначено регуляторний вплив цих клітин на перебіг імунних реакцій в селезінці та мезентеріальних лімфатичних вузлах [25].

Системну чи місцеву терапію МСК у світі здійснено вже більш ніж 1500 пацієнтам з хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом [18]. В наш час клітинна терапія розглядається як наступне покоління терапевтичних заходів у лікуванні системних запальних захворювань товстої кишки, особливо для пацієнтів із вторинною резистентністю до антицитокінової терапії [18, 26]. Показано, що застосування мезенхімальних стовбурових клітин при системних запальних захворюваннях кишківника дозволяє зменшити больовий синдром, прояви діареї та запалення, кровоточивість, стимулює процеси репарації [25, 26, 27, 28]. Перша і друга фази клінічних досліджень довели безпечність МСК у лікуванні хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту та їх переваги над застосуванням фібринового клею при фістулізуючому коліті [18, 27, 29].

Також показано безпечність та ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика у лікуванні системного червоного вовчака. Так, результати лікування 40 хворих на системний червоний вовчак свідчать, що таке лікування добре переносилося хворими та мало позитивний терапевтичний ефект, хоча через 6 місяців після клітинної терапії деяким пацієнтам у зв'язку з рецидивом захворювання довелося повторити курс клітинної терапії [30].

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА У ЛІКУВАННІ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ПРИЖИВЛЕННЯ ТРАНСПЛАНТАТУ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Введення мезенхімальних стовбурових клітин відноситься до важливих терапевтичних стратегій у гематологічній трансплантології. Показано, що ад'ювантна трансплантація МСК пупкового канатика сприяє приживленню трансплантата кісткового мозку, периферичної або пуповинної крові [31, 32, 33, 34]. З огляду на виражені імуносупресивні властивості, мезенхімальні стовбурові клітини пупкового канатика також досить широко застосовуються у лікуванні хвороби «трансплантат-проти-хазяїна» [51].

В експериментальних дослідженнях на мишах показано, що МСК, які експресують SDF-1/HOXB4, посилюють ріст гемопоетичних стовбурових клітин *in vitro* та їх приживлення *in vivo*. Терапія такими клітинами значно підвищувала показники виживання і відновлення кровотворення у летально опромінених тварин, яким провели трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин [31, 36].

У клінічному дослідженні 20 пацієнтів з лейкемією високого ризику рандомізовано поділили на 2 групи: 1-й групі здійснили трансплантацію пуповинної крові та *ex vivo* розмножених мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика, тоді як хворим 2-ї групи було виконано лише трансплантацію пуповинної крові. Період приживлення нейтрофільного й тромбоцитарного ростків виявився значно коротшим у 8 пацієнтів, яким вводилися МСК пупкового канатика по-

рівняно з показниками у 12 хворих, яким здійснено лише трансплантацію пуповинної крові [33]. Жодних серйозних побічних ефектів від введення МСК пупкового канатика не спостерігалось [33].

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Продукція мезенхімальними стовбуровими клітинами пупкового канатика численних факторів росту, а також можливість їх диференціації у кардіоміоцити, ендотеліоцити та інші клітинні лінії створюють передумови до застосування цієї клітинної популяції у лікуванні серцево-судинних захворювань (постінфарктний кардіосклероз, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, хронічна ішемія нижніх кінцівок, кардіоміопатія, хвороба Бюргера, аритмії та ін. [10, 37, 38].

В міжнародному реєстрі клінічних випробувань зареєстровано щонайменше 67 досліджень із вивчення клінічної ефективності мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні захворювань серця і близько 80 випробувань із лікування захворювань судин. З них у 11 клінічних дослідженнях передбачено застосування МСК пупкового канатика для лікування захворювань судин і у 7 дослідженнях – для лікування захворювань серця, переважно кардіоміопатій [17].

На експериментальній моделі інфаркту міокарда показано, що мезенхімальні стовбурові клітини пупкового канатика та отримані з них ендотеліальні клітини-попередники сприяють регенерації ураженої інфарктом ділянки серця, стимулюють процеси васкуляризації та зменшують ознаки фіброзу. Регенеративний ефект МСК пупкового канатика при лікуванні постінфарктного кардіосклерозу вчені вважають опосередкованим гуморальними механізмами, а саме продукцією численних факторів росту [37].

Досліджено ефективність лікування мезенхімальними стовбуровими клітинами пупкового канатика недостатності серця за систолічним типом. 59 пацієнтів було рандомізовано розділено на дві групи: дослідній групі (30 осіб) проводили медикаментозну терапію одночасно з інтракоронарною трансплантацією МСК пупкового канатика, тоді як контрольна група (29 пацієнтів) отримувала лише медикаментозне лікування. Через місяць після клітинної терапії рівень втомлюваності, дискомфорт в грудній клітці та задишка залишалися високими, проте відстань, яку хворі могли пройти за 6 хвилин у групі пацієнтів, що отримували мезенхімальні стовбурові клітини пупкового канатика, була значно більшою порівняно з пацієнтами, яким проводилася лише медикаментозна терапія. Фракція викиду у групі хворих, які отримували клітинну терапію, також була вищою порівняно з контрольною групою, а показник смертності – нижчим [38].

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА У ЛІКУВАННІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Клітинна терапія знаходить дедалі ширше застосування у лікуванні захворювань гепатобіліарної системи. В експериментальних дослідженнях показано здатність МСК пупкового канатика диференціювати в гепатоцитоподібні клітини під впливом екстракту печінки щурів з індукованим фіброзом [39]. Клітини, отримані з мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика, характеризувалися біомаркерами гепатоцитів AFP, CK18 та CYP3A4 та були здатними виконувати специфічні для них функції, а саме зберігання глікогену, продукція сечовини та альбуміну [39].

У іншому, вже клінічному дослідженні, яке охопило 50 пацієнтів, показано, що трансплантація МСК пупкового канатика у тканину печінки хворих з декомпенсованим цирозом призводила до зменшення набряків та олігурії протягом перших 2-3 тижнів після проведеного лікування. Одночасно пацієнтам проводилася гепатопротекторна, противірусна терапія та застосовувалися інші традиційні лікарські засоби. Протягом 24-тижневого періоду спостереження не виявлено жодних побічних дій трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика. Відзначено значне зростання рівня альбуміну

та преальбуміну в сироватці крові. В той же час, згідно з даними ультразвукового дослідження, змін в гемодинаміці портальної та селезінкових вен не виявлено, а також рівень альфа-фетопротеїну та чинників згортання крові суттєво не змінився [40].

Можливість диференціації мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика в гепатоцити показана і в інших роботах, що створює передумови для дедалі ширшого їх застосування у лікуванні захворювань, які супроводжуються недостатністю печінки [41].

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Враховуючи високий потенціал МСК до остеогенної та хондрогенної диференціації, одним із перших напрямків їх застосування в регенеративній медицині є лікування захворювань та травматичних пошкоджень опорно-рухового апарату (остеоартити та остеоартрози, переломи кісток, спортивні травми, ревматоїдний артрит та ін.), а також тканнна інженерія кістково-хрящових конструкцій для реконструктивних ортопедичних операцій [7, 8, 35, 36, 43]. Показано здатність введених в кровоносне русло МСК пупкового канатика мігрувати до уражених патологічним процесом суглобів і сприяти їх регенерації [42]. Участь циркулюючих клітин-попередників у регенерації пошкодженої кістки також доведена вченими [43], хоча на сьогоднішній день не розкриті молекулярні механізми осідання цих клітин у ділянці пошкодження, як і проліферації та диференціації у кісткову тканину.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА У ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

У світлі сучасних медичних знань розвиток цукрового діабету 1 типу переважно пов'язують зі знищенням інсулін-продукуючих бета-клітин острівців Лангерханса аутоантитілами [20]. Відтак, сучасні підходи до пошуків альтернативних замісній терапії інсуліном методів лікування цукрового діабету 1 типу базуються на пригніченні аутоімунної агресії на ранніх стадіях захворювання, що може запобігти знищенню бета-клітин, які ще залишилися [20]. З огляду на імуносупресивні властивості мезенхімальних стовбурових клітин, клітинна терапія з їх використанням розглядається як перспективний метод лікування цукрового діабету 1 типу. А здатність МСК пупкового канатика продукувати численні фактори росту, а також мультилінійна трансдиференціація дозволяють застосовувати їх у лікуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу (ішемія нижніх кінцівок, ретинопатія, нефропатія [6].

Результати зарубіжних досліджень показали, що трансплантація МСК пупкового канатика пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу дозволила відмінити лікування інсуліном у половини хворих на період від 25 до 43 місяців, а в решту – знизити дозу інсуліну. Також відзначено зростання рівня С-пептиду протягом першого місяця після лікування, який зберігався впродовж усього 24-місячного періоду спостереження. У всіх пацієнтів, яким проводили трансплантацію

МСК пупкового канатика, рівень глюкози крові натщесерце та 2 години після вживання їжі залишався стабільним. Токсичних ефектів терапії МСК пупкового канатика хворих на цукровий діабет 2 типу не виявлено [20].

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Регенеративний потенціал МСК пупкового канатика використовується і в лікуванні ряду захворювань нервової системи: хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, інсульту, травми головного та спинного мозку. Хоча функціональна диференціація та інтеграція нейральних клітин, отриманих із мезенхімальних стовбурових клітин, поки що не доведена *in vivo*, нейропротекторний ефект клітинної терапії шляхом продукції введеними клітинами численних нейротрофічних факторів очевидний [45]. Згідно з даними літератури, пупковий канатик може служити джерелом МСК для клінічного застосування в неврології [1, 4, 45]. Показано безпечність та ефективність застосування МСК пупкового канатика у лікуванні розсіяного склерозу [45]. Відзначено ефективність терапії мезенхімальними стовбуровими клітинами пупкового канатика тораколюмбальної травми спинного мозку [46].

На моделі експериментальної травми кавернозного нерва у щурів було показано, що ін'єкція в статевий член МСК пупкового канатика людини, що продукують нейротрофічний фактор головного мозку (brain-derived neurotrophic factor (BDNF), сприяла регенерації кавернозного нерва, сповільнювала фіброз печеристих тіл і покращувала еректильну функцію [47].

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПКОВОГО КАНАТИКА У БІОІНЖЕНЕРІЇ ТКАНИН ТА ОРГАНІВ

МСК пупкового канатика вважаються цінною біологічною сировиною для біоінженерії тканин та органів, адже здатні диференціювати не лише в мезенхімальні (остеоцити, адипоцити, хондроцити), але й в немезенхімальні клітинні лінії, включаючи похідні ектодерми (астроцити, олігодендроцити, нейрони) та ендодерми (гепатоцити) [1, 8].

Актуальною проблемою сучасної травматології та ортопедії є пошук оптимального замісного матеріалу для реконструкції кісткової тканини, що дозволяв би уникнути імунологічних ускладнень, запалення, дисторції. У цьому напрямку активно досліджуються неімуногенні стовбурові клітини з хондрогенним потенціалом, у тому числі МСК пупкового канатика. В останні роки клітинна терапія знаходить застосування і в стоматологічній імплантології: мезенхімальні стовбурові клітини застосовуються для нарощування кістки перед встановленням імплантів зубів [6]. Також відпрацьовуються технології створення біопротезів клапанів серця та графтів судин, а також клаптів шкіри із МСК, виділених із різних джерел [7, 10, 43].

Іншою нішею для застосування МСК пупкового канатика є використання їх в якості фідери для культивування гемопоетичних та інших стовбурових клітин [4, 12, 14].

ВИСНОВКИ

Наведені дані свідчать, що пупковий канатик є цінним джерелом стовбурових клітин для клінічного застосування і важливим об'єктом біобанкінгу. Американська Асоціація банків крові (American Association of Blood Banks – AABB) затвердила акредитаційні стандарти щодо банкінгу соматичних клітин, які поширюються і на виділення клітин із тканини пупкового канатика [18]. В Україні Інститутом клітинної терапії розроблені протоколи культивування мезенхімальних стовбурових клітин пупкового канатика, спрямовані на виготовлення високоякісного, готового до клінічного застосування, клітинного GMP-продукту.

СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Nagamura-Inoue T. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility [Text] / T. Nagamura-Inoue, H. He // World J Stem Cells. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 195-202.
2. Сучасний стан і перспективи криозберігання та клінічного застосування пуповинної крові в Україні та світі [Текст] / Х. М. Насадюк, А. В. Махія, С.О. Зак, та ін. // Клітинна та органна трансплантологія – 2015. – Т.3, № 2. – С. 208-213.
3. Обзор докладов, представленных на Всемирном конгрессе по пуповинной крови и инновационным подходам к лечению серповидноклеточной анемии в Монако 24–27 октября 2013 года [Текст] // Клітинна та органна трансплантологія. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 90-94.
4. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: A New Era for Stem Cell Therapy [Text] / D. C. Ding, Y. H.Chang, W. C. Shyu, et al. // Cell Transplant. – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 339-347.
5. Defining Permissible Time Lapse between Umbilical Cord Tissue Collection and Commencement of Cell Isolation [Text] / K. Cooper, V. Shah, N. Sapre, et al. // Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 15-23.
6. Обзор докладов, представленных на 13-й встрече Международного общества по исследованию стволовых клеток ISSCR (24-27 июня 2015, Стокгольм, Швеция) [Текст] // Клітинна та органна трансплантологія – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 220-223.
7. Cell therapies for tendons: old cell choice for modern innovation [Text] / I. G. Petrou, A. Grognoz, N. Hirt-Burri, et al. // Swiss Med Wkly. – 2014. – Vol. 7. – P. 144:w13989.
8. Ullah I. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective [Text] / I. Ullah, R. B. Subbarao, J. R. Gyu // Biosci Rep. – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. e00191.
9. Comparative analysis of biological characteristics of adult mesenchymal stem cells with different tissue origins [Text] / J. Y. Chen, X. Z. Mou, X. C. Du, et al. // Asian Pac J Trop Med. – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 739-46.
10. Potential of Newborn and Adult Stem Cells for the Production of Vascular Constructs Using the Living Tissue Sheet Approach [Text] / J. M. Bourget, R. Gauvin, D. Duchesneau, et al. // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 168294.
11. Isolation and characterization of Wharton's jelly-derived multipotent mesenchymal stromal cells obtained from bovine umbilical cord and maintained in a defined serum-free three-dimensional system [Text] / T. C. Cardoso, H. F. Ferrari, A. F. Garcia // BMC Biotechnol. – 2012. – Vol. 4, № 12. – P. 18.
12. Cryopreservation of human vascular umbilical cord cells under good manufacturing practice conditions for future cell banks [Text] / B. Polchow, K. Kebbel, G. Schmiedeknecht, et al. // J Transl Med. – 2012. – Vol. 16, № 10. – P. 98.
13. Recent Patents Pertaining to Immune Modulation and Musculoskeletal Regeneration with Wharton's Jelly Cell [Text] / L. Wang, M. L. Weiss, M. S. Detamore // Recent Pat Regen Med. – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 182-192.
14. Kadekar D. Differential ability of MSCs isolated from placenta and cord as feeders for supporting *ex vivo* expansion of umbilical cord blood derived CD34(+) cells [Text] / D. Kadekar, V. Kale, L. Limaye // Stem Cell Res Ther. – 2015. – Vol. 19; № 6. – P. 201.
15. Recovery of viable MSCs isolated from fresh umbilical cord tissue, measured after cryopreservation, is on average 8-fold higher when compared to recovery of viable MSCs isolated from previously cryopreserved umbilical cord tissue [Text] / R. Briddell, F. Litkenhaus, G. Foertsch, et al. – Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2011. – Vol. 118. – Abstract 4398.
16. <http://www.parentsguidecordblood.org>
17. <http://www.clinicaltrials.gov>
18. Nasadyuk C. M. Stem Cell Therapy In The Treatment Of Inflammatory Bowel Disease [Text] / C. M. Nasadyuk // Gastroenterology&Hepatology: Open Access. – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 00006.
19. Mesenchymal stem cells, autoimmunity and rheumatoid arthritis [Text] / J. J. El-Jawhari, Y. M. El-Sherbiny, E. A. Jones, et al. // QJM. – 2014. – Vol. 107 № 7. – P. 505-14.
20. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes [Text] / Guan Li-Xue, Guan Hui, Li hai-Bo, et al // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2015. – Vol. 9. – P. 1623-1630.
21. Study on the interactions between transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells and regulatory T cells for the treatment of experimental colitis [Text] / D. Zuo, X. Liu, Z. Shou, et al. // Int J Mol Med. – 2013. – Vol. 32, № 6. – P. 1337-1344.
22. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications [Text] / M. P. de Miguel, S. Fuentes-Julián, A. Blázquez-Martínez, et al. // Curr Mol Med. – 2012. – Vol. 12, № 5. – P. 574-591.
23. Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats [Text] / Y. Hayashi, S. Tsuji, M. Tsuji, et al. // J Pharmacol Exp Ther. – 2008. – Vol. 326, № 2. – P. 523-531.
24. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy [Text] / L. Wang, X. Cong, G. Liu, et al. // Stem Cells Dev. – 2013. – 15. – Vol. 22, № 24. – P. 3192-3202.
25. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells downregulate inflammatory responses by shifting the Treg/Th17 profile in experimental colitis [Text] / L. Li, S. Liu, Y. Xu, et al. // Pharmacology. – 2013. – Vol. 92, № (5-6). – P. 257-264.
26. Nasadyuk C. M. Cell Therapy in Gastroenterology [Text] / C. M. Nasadyuk // Cell and Organ Transplantation. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 78-81.
27. Gastro-intestinal autoimmunity: preclinical experiences and successful therapy of fistulizing bowel diseases and gut graft versus host disease by mesenchymal stromal cells [Text] / J. Voswinkel, S. Francois, N. C. Gorin, et al. // Immunol Res. – 2013. – Vol. 56, № 2-3. – P. 241-248.
28. New cell therapy using bone marrow-derived stem cells/endothelial progenitor cells to accelerate neovascularization in healing of experimental ulcerative colitis [Text] / X. Deng, S. Szabo, L. Chen, et al. // Curr Pharm Des. – 2011. – Vol. 17, № 16. – P. 1643-1651.
29. van Deen W. K. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: which, when and how? [Text] / W. K. van Deen, A. Oikonomopoulos, D.W. Hommes // Curr Opin Gastroenterol. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 384-390.
30. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study [Text] / D. Wang, J. Li, Y. Zhang, et al. // Arthritis Res Ther. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. R79.
31. Co-transplantation with mesenchymal stem cells expressing a SDF-1/HOXB4 fusion protein markedly improves hematopoietic stem cell engraftment and hematogenesis in irradiated mice [Text] / T. Chen, P. Zhang, W. Fan, et al. // Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells for Hematopoietic Stem Cell Transplantation // Am J Transl Res. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 691-702.
32. Direct Comparison of Wharton's Jelly and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells to Enhance Engraftment of Cord Blood CD34(+) Transplants [Text] / M. van der Garde, M. van Pel, J. E. Millán Rivero, et al. // Stem Cells Dev. – 2015. – Vol. 24, № 22. – P. 2649-59.

33. Wu K. H. Human Application of Ex-Vivo Expanded Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells: Enhance Hematopoiesis after Cord Blood Transplantation [Text] / K. H. Wu, C. Tsai C, H. P. Wu // Cell Transplant. – 2013. – Vol. 22, № 11. – P. 2041-51. doi: 10.3727/096368912X663533
34. Wu K. H. Cotransplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote hematopoietic engraftment in cordblood transplantation: a pilot study [Text] / K. H. Wu, J. N. Sheu, H. P. Wu // Transplantation. – 2013. – Vol. 95, № 5. – P. 773-777.
35. Umbilical cord as a mesenchymal stem cell source for treating joint pathologies [Text] / M. C. Arufe, A. De la Fuente, I. Fuentes, et al. // World J Orthop. – 2011. – Vol. 2, № 6. – P. 43-50.
36. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells for Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Text] / Yu-Hua Chao, Han-Ping Wu, Chin-Kan Chan, et al. // Hindawi Publishing Corporation Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2012. – Vol. 2012. – P. 759503.
37. Therapeutic effects of late outgrowth endothelial progenitor cells or mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood on infarct repair [Text] / S. W. Kim, H. L. Jin, S. M. Kang, et al. // Int J Cardiol. – 2015. – Vol. 203. – P. 498-507.
38. Zhao X. F. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell treatment of severe systolic heart failure [Text] / X. F. Zhao, Y. Xu, Z. Y. Zhu // Shi Genet Mol Res. – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 3010-3017.
39. Yan C. Differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into hepatocytes induced by rat fibrotic liver tissue extracts [Text] / C. Yan, G. Xue, L. Wu // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 878-883.
40. Clinical therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of end-stage liver disease [Text] / H. L. Xue, W. Z. Zeng, X. L. Wu, et al. // Transplant Proc. – 2015. – Vol. 47, № 2. – P. 412-418.
41. Talaei-Khozani T. An in vitro model for hepatocyte-like cell differentiation from Wharton's jelly derived-mesenchymal stem cells by cell-base aggregates [Text] / T. Talaei-Khozani, M. Borhani-Haghighi, M. Ayatollahi // Gastroenterol Hepatol Bed Bench. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 188-199.
42. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the immune associated inflammatory and prothrombotic state in collagen type-II induced arthritic rats [Text] / J. Gu, W. Gu, C. Lin, et al. // Mol Med Rep. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 7463-7470.
43. Role of mesenchymal stem cells in bone regeneration and fracture repair: a review [Text] / Xin Wang, Yu Wang, Wenlong Gou, et al. // International Orthopaedics (SICOT). – 2013. – Vol. 37. – P. 2491-2249.
44. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Transplantation for the Treatment of Chronic Discogenic Low Back Pain [Text] / Xiaodong Pang, Hong Yang, Baogan Peng // Pain Physician. – 2014. – Vol. 17, № 4. – P. E525-30.
45. Transplantation of umbilical cord and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis [Text] / Zong-liu hou, Ying Liu, Xi-hong Mao, et al. // Cell Adhesion & Migration. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 404-407.
46. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury [Text] / Hongbin Cheng, Xuebin Liu, Rongrong Hua, et al. // J Transl Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 253.
47. BDNF-hypersecreting human umbilical cord blood mesenchymal stem cells promote erectile function in a rat model of cavernous nerve electrocautery injury [Text] / L. Song, J. Zhu, X. Zhang, et al. // Int Urol Nephrol. – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 37-45.
48. Biologic filler using human fibroblasts and placenta extracts [Text] / E. J. Oh, T. K. Kim, J. H. Shin, et al. // J Craniofac Surg. – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 1557-1560.
49. Human placenta-derived mesenchymal stem cells with silk fibroin biomaterial in the repair of articular cartilage defects [Text] / F. Li, Y. Z. Chen, Z. N. Miao, et al. // Cell Reprogram. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 334-341.
50. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. [Text] / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller, et al. // Cytotherapy. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 315-317.
51. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorate graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation through multiple immunoregulations [Text] / Q. L. Wu, X. Y. Liu, D. M. Nie, et al. // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 477-484.



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автори підтверджують відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 14.09.2016 р.

Прийнята до друку 04.11.2016 р.