

Стовбурові клітини. Огляд інформації.

Стовбурові клітини	1
I. Вступ.....	1
II. Чим відрізняються стовбурові клітини від інших клітин?	2
III. Які бувають стовбурові клітини?	4
IV. Що таке дорослі стовбурові клітини?	7
V. Що спільного, та які відмінності між ембріональними та дорослими стовбуровими клітинами?.....	11
VI. Які потенційні можливості застосування людських стовбурових клітин і які перешкоди треба подолати для реалізації цього потенціалу?.....	11
VII. Де можна отримати більше інформації?.....	13

I. Вступ

Стовбурові клітини мають чудову можливість розвиватися в різні типи клітин організму. Вони є своєрідною системою ремонту тканин тіла. Теоретично, вони можуть продовжувати ділитися тривалий час і замінювати інші клітки організму протягом усього життя людини або тварини.

При діленні стовбурної клітини кожна нова клітина має дві можливості - або далі залишатися стовбуровою, або стати клітиною зі спеціалізованими функціями, наприклад м'язовою клітиною, клітиною крові чи нервовою клітиною.

Дослідження стовбурових клітин розширює наші знання про те, як цілий організм розвивається лише з одної клітини, і як нові, здорові клітини, вже в дорослому організмі, замінюють пошкодженні. Вивчення властивостей стовбурових клітин розкриває широкі можливості для майбутнього застосування клітинної терапії в лікуванні різних важких захворювань.

Дослідження стовбурових клітин, як і багато інших напрямків стрімкого наукового пошуку, ставить нові питання ще частіше, ніж дає відповіді на попередні

Ця стаття підготовлена на основі інформації Американського Національного Інституту Здоров'я (National Institute of Health) (<http://stemcells.nih.gov/info/basics/>) для того, щоб дати читачам інформацію і спробувати відповісти на такі запитання: Що таке стовбурові клітини? Які типи стовбурових клітин існують і звідки вони беруться? Які є перспективи для нових методів лікування з застосуванням стовбурових клітин? Які дослідження потрібно ще провести для того, щоб такі методи лікування стали реальністю?

A. Що таке стовбурові клітини і чому вони є важливими?

Стовбурові клітини мають дві важливі риси, які відрізняють їх від інших типів клітин. По-перше, вони є неспеціалізованими клітинами, і самі себе поновлюють протягом тривалого часу шляхом клітинного поділу. По-друге, при певних фізіологічних чи експериментальних



умовах, вони можуть перетворюватися в спеціалізовані клітини, такі як скоротливі клітини серцевого м'язу, чи клітини підшлункової залози, які продукують інсулін.

Науковці переважно працюють з двома типами стовбурових клітин тварини чи людини: ембріональними стовбуровими клітинами та дорослими стовбуровими клітинами, які мають різні функції та характеристики, про що буде сказано нижче.

Науковці знайшли спосіб отримувати стовбурові клітини з ранніх ембріонів мишей вже понад 20 років тому. Багаторічні дослідження біології мишачих стовбурових клітин підштовхнули в 1998 році до винаходу, як ізолювати стовбурові клітини з людського ембріону і вирощувати ці клітини в лабораторії. Ці клітини називаються людські ембріональні стовбурові клітини.

Для цих досліджень використовують створені в процесі штучного запліднення *in vitro* ембріони, які вже не потрібні для лікування безпліддя, і які, за згодою донора, передаються для наукових досліджень.

Стовбурові клітини є важливими для живих організмів з багатьох причин. У 3-5 денного ембріона, який називається бластоциста, зі стовбурових клітин розвиваються різні спеціалізовані типи клітин, з яких потім формуються серце, легені, шкіра та інші тканини. В деяких тканинах дорослого організму, наприклад в кістковому мозку, м'язах та головному мозку ізолювана популяція дорослих стовбурових клітин створює нові клітини, які замінюють спрацьовані, чи втрачені через пошкодження чи травму клітини.

Науковці припускають, що в недалекому майбутньому стовбурові клітини будуть основою для лікування таких захворювань, як хвороба Паркінсона, діабет чи хвороби серця.

Проводять дослідження стовбурових клітин в лабораторних умовах для вивчення їх основних властивостей, та їх відмінностей від спеціалізованих типів клітин.

Детальне вивчення стовбурових клітин дасть можливість застосовувати ці клітини не лише для розвитку методів клітинної терапії, але і для вивчення дії нових ліків та вивчення механізмів виникнення вад розвитку людини.

Проте, як вже вказувалося раніше, людські ембріональні клітини вивчаються лише з 1998 року. Для того, щоб якнайшвидше розробити нові методи лікування, науковці інтенсивно вивчають фундаментальні властивості стовбурових клітин, найважливішими з яких є:

1. дізнатися як стовбурові клітини залишаються неспеціалізованими та відновлюють самі себе протягом багатьох років; та
2. визначити сигнали, які вказують клітині стати спеціалізованою

II. Чим відрізняються стовбурові клітини від інших клітин?

Стовбурові клітини відрізняються від інших клітин тіла. Всі стовбурові клітини, незалежно від їхнього джерела, мають три загальні властивості: вони можуть ділитися і відновлювати себе протягом тривалого часу; вони є неспеціалізованими; і вони можуть перетворюватися в спеціалізовані типи клітин.



Науковці стараються зрозуміти дві основні властивості стовбурових клітин, які пов'язані з їх здатністю до тривалого самооновлення:

1. Чому ембріональні стовбурові клітини розмножуються протягом року і більше в лабораторних умовах не диференціюючись при цьому, а більшість дорослих стовбурових клітин цього не може
2. які фактори в живому організмі регулюють розмноження стовбурових клітин та їх самовідновлення?

Відповідь на ці запитання дасть можливість зрозуміти як регулюється розмноження клітин під час нормального розвитку ембріона та під час патологічного розмноження клітин, яке приводить до ракових захворювань. Важливо, що ця інформація дасть можливість вченим значно ефективніше вирощувати ембріональні та дорослі стовбурові клітини в лабораторних умовах.

Стовбурові клітини є неспеціалізованими. Однією з основних властивостей стовбурових клітин є те, що вони не мають жодних специфічних структур, які давали би можливість виконувати специфічні функції. Стовбурові клітини не можуть працювати разом зі своїми сусідами щоб перекачувати кров по судинах тіла (як клітини серцевого м'язу), вони не можуть переносити молекули кисню по кров'яному руслі (як червоні кров'яні тільця - еритроцити); і вони не можуть передавати електрохімічні сигнали до інших клітин, що дає можливість тілу рухатися чи розмовляти (як нервові клітини). Проте неспеціалізовані стовбурові клітини можуть перетворюватися в спеціалізовані, включаючи клітини серцевого м'язу, клітини крові та нервові клітини.

Стовбурові клітини можуть ділитися та відновлювати себе протягом тривалого періоду. На відміну від м'язових клітин, клітин крові чи нервових клітин - як в нормі не можуть розмножуватися - стовбурові клітини можуть відтворювати себе багато разів. Коли клітини відтворюють себе багато разів це називається проліферація - розмноження. Популяція стовбурових клітин, яка розмножується в лабораторних умовах, може розростися до мільйонів клітин. Якщо ці клітини залишаються неспеціалізованими, як батьківські стовбурові клітини, то вважається, що ці клітини здатні до тривалого самовідновлення.

Специфічні фактори та умови, які дозволяють стовбуровим клітинам залишатися неспеціалізованими дуже цікавлять науковців. Науковцям потрібно було багато років проб та помилок, щоб навчитися вирощувати стовбурові клітини в лабораторії, і не допустити їх спонтанної диференціації в специфічні типи клітин. Наприклад, науковцям треба було 20 років щоб навчитися вирощувати людські ембріональні стовбурові клітини вже після того, як була розроблена технологія вирощування стовбурових клітин миші.

Таким чином, важливим напрямком досліджень є вивчення сигналів в живому організмі, які спонукають популяцію стовбурових клітин до проліферації (розмноження) і залишатися неспеціалізованими до тих пір, поки ці клітини не будуть потрібними для відновлення чи ремонту специфічних тканин. Ця інформація є дуже важливою для того, щоб вирощувати велику кількість неспеціалізованих стовбурових клітин для подальших експериментів.



Стовбурові клітини дають початок спеціалізованим клітинам. Коли неспеціалізовані стовбурові клітини перетворюються в спеціалізовані, цей процес називається диференціацією. Науковці тепер починають розуміти сигнали всередині та ззовні клітин, які запускають диференціацію стовбурових клітин.

Внутрішні сигнали контролюються генами клітини, які записані в довгих ланцюжках ДНК і зберігають закодовані інструкції для всіх структур та функцій клітини. Зовнішні сигнали до диференціації клітини включають хімічні сполуки, які виділяються іншими клітинами, фізичний контакт з сусідніми клітинами або певними молекулами в мікрооточенні.

Багато питань стосовно диференціації клітин залишається ще без відповідей. Наприклад, чи внутрішні та зовнішні сигнали до диференціації клітин є аналогічні для всіх типів стовбурових клітин? Чи можна виділити спеціальні сигнали, які стимулюють диференціацію у певні типи клітини? Відповідь на ці питання може допомогти знайти нові шляхи контролю за диференціацією клітин в лабораторії і вирощувати таким чином клітини та тканини, які можна використовувати для клітинної терапії.

Дорослі стовбурові клітини переважно генерують клітини, які є властивими для тих тканин, в яких вони розміщуються. Кровотворні дорослі стовбурові клітини в кістковому мозку, наприклад, дають початок багатьом типам клітин крові, таким як еритроцити, лейкоцити та тромбоцити. До недавнього часу вважалося, що кровотворні клітини в кістковому мозку – які називаються гемопоетичні стовбурові клітини – не можуть давати початок клітинам багатьох різних тканин, таким як нервові клітини в мозку. Проте, деякі експерименти останніх років вказують на можливість стовбурових клітин однієї тканини давати початок клітинам зовсім іншої тканини, цей феномен називається пластичністю. Прикладами такої пластичності можуть бути клітини крові, які стають нейронами, печінкові клітини, які можуть почати виробляти інсулін, та гемопоетичні стовбурові клітини, які можуть розвиватися у серцевий м'яз. Таким чином, вивчення можливості застосування дорослих стовбурових клітин для клітинної терапії стало важливим напрямком досліджень.

III. Які бувають стовбурові клітини?

А.Які стадії раннього ембріонального розвитку є важливими для створення ембріональних стовбурових клітин?

Ембріональні стовбурові клітини, як можна зрозуміти з назви, виділяються з ембріону. Зокрема, ембріональні стовбурові клітини виділяються з ембріонів, які розвинулися з

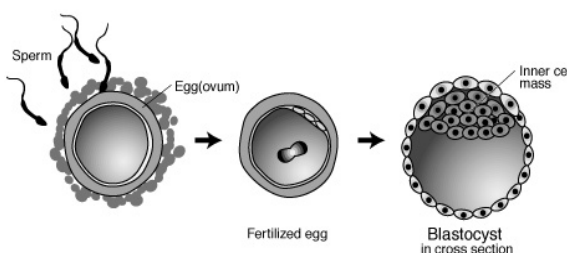
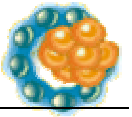


Рис. 1 Бластоциста

заплідненої **in vitro** яйцеклітини у спеціалізованих клініках штучного запліднення, і які передаються для наукових досліджень за згодою донорів. Вони не виділяються з яйцеклітин, які запліднені в тілі жінки. Ембріони, з яких виділяються людські ембріональні стовбурові клітини, переважно є трьох або п'ятиденного віку і вони є мікроскопічною порожнистою кулькою клітин, які називаються



бластоциста.

Бластоциста включає три структури: **трофобласт**, який є шаром клітин, які оточують бластоцисту, **бластоцель**, яка є порожниною всередині бластоцисти; та **внутрішня клітинна маса**, які є групою з приблизно 30 клітин, розташованих в одному кінці бластоцелі.

В. Як вирощуються ембріональні стовбурові клітини в лабораторії?

Вирощені в лабораторії клітини називають **культурою клітин**. Людські ембріональні стовбурові клітини виділяються шляхом переносу внутрішньої клітинної маси в пластиковий



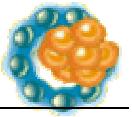
Рис. 2 Вирощування ембріональних стовбурових клітин

лабораторну чашку в якій є живильний бульйон, який називається **середовище культури**. Клітини діляться і поширюються по поверхні чашки. Внутрішня поверхня чашки переважно покрита ембріональними клітинами миші обробленими таким чином, щоб вони не розмножувалися. Цей шар покриття називається **живильним шаром**. Мишачі клітини розташовують на дні чашки для того, щоб дати клітинам внутрішньої клітинної маси

клейку поверхню, до якої вони могли би прикріпитися.

Ці клітини також виділяють живильні речовини в середовище культури. Нещодавно науковці почали розробляти методи вирощування ембріональних стовбурових клітин без живильного шару. Це є важливим досягненням в зв'язку з уникненням ризику того, що віруси, або інші макромолекули з клітин миші можуть бути перенесеними в людські клітини.

Протягом декількох днів клітини внутрішньої клітинної маси розмножуються і починають наповнювати чашку. Тоді їх обережно видаляють і переносять у декілька чистих чашок. Процес переносу в інші чашки повторюється багато разів протягом декількох місяців і називається **субкультивуванням**. Кожен цикл переносу клітин називається пасажем. Через 6 місяців або більше, початкові 30 клітин з внутрішньої клітинної маси виробляють мільйони ембріональних стовбурових клітин. Ембріональні стовбурові клітини, які розмножувалися в культурі клітин протягом шести або більше місяців без диференціювання є **плюріпотентними** та виглядають генетично нормальними, називаються ембріональною стовбуровою **клітинною лінією**.



Після формування клітинної лінії частини клітин заморожують і пересилають в інші лабораторії для подальшого вирощування та проведення експериментів.

С. Які лабораторні тести застосовують для ідентифікації ембріональних стовбурових клітин?

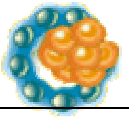
Протягом генерування клітинних ліній ембріональних стовбурових клітин дослідники перевіряють клітини на наявність у них фундаментальних властивостей ембріональних стовбурових клітин. Цей процес називається **характеризацією**.

На даний час ще не має загально узгодженого стандартного набору тестів для визначення основних властивостей клітин. Дослідники також визнають, що багато які з тестів, які зараз застосовуються, не є надійними індикаторами найважливіших біологічних властивостей та функцій клітин. Не зважаючи на це, лабораторії, які вирощують людські ембріональні стовбурові клітинні лінії використовують декілька типів тестів. Ці тести включають:

- Вирощування та культивування стовбурових клітин протягом багатьох місяців. Це підтверджує те, що клітини спроможні до тривалого самовідновлення. Клітини також досліджуються під мікроскопом для того щоб перекоонатися, що вони є здорові і залишають недиференційованими;
- Застосування спеціальних технологій визначення наявності поверхневих маркерів, які присутні тільки у недиференційованих клітин. Іншим важливим тестом є присутність протеїну, який називається Oct-4, і який переважно виробляють недиференційовані клітини. Oct-4 є фактором, який допомагає включати та виключати гени у відповідний час, і який є важливою частиною процесу диференціації клітин та ембріонального розвитку;
- Вивчення хромосом під мікроскопом. За допомогою цього методу оцінюють чи хромосоми не пошкоджені і чи не змінилася їх кількість. Цей метод не дає можливості виявити генетичні мутації в клітинах;
- Визначення чи клітини можуть далі розмножуватися після заморожування та відтаювання;
- Визначення чи людські ембріональні стовбурові клітини є плюріпотентними. Це здійснюється наступними шляхами: 1) дозволяючи клітинам спонтанно диференціюватися в культурі клітин; 2) стимулювати клітини до диференціювання у специфічні типи клітин; 3) вводити клітини в тіло миші з подавленим імунітетом для перевірки чи утвориться доброякісна пухлина, яка називається тератома. Тератоми переважно складаються зі суміші диференційованих та частково диференційованих клітин. Це вказує на те, що ембріональні стовбурові клітини можуть диференціюватися в різні типи клітин.

D. Що стимулює ембріональні стовбурові клітини до диференціації?

Поки ембріональні стовбурові клітини вирощуються в культурі клітин при певних умовах вони можуть залишатися недиференційованими (неспеціалізованими). Але коли



допустити щоб клітини згрупувалися в комок і сформували емріоїдне тіло, вони починають спонтанно диференціюватися. Вони можуть утворювати м'язові клітини, нервові клітини та багато інших типів клітин. Хоча спонтанна диференціація є показником того, що культура ембріональних клітин є здоровою, але це не є ефективним способом вироблення культури специфічних клітин.

Для того щоб генерувати культури специфічних типів диференційованих клітин, напр., клітин серцевого м'язу, клітин крові або нейронів –дослідники стараються контролювати процес диференціювання ембріональних стовбурових клітин. Вони змінюють хімічний склад середовища культури клітин, змінюють поверхню чашки, або модифікують клітини вставляючи в них специфічні гени. Протягом тривалих експериментів вдалося виявити деякі основні протоколи або „рецепти“ для спрямованої диференціації ембріональних стовбурових клітин у специфічні типи клітин.

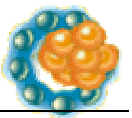
Якщо науковці зможуть впевнено керувати диференціюванням ембріональних стовбурових клітин в специфічні типи клітин, тоді буде можливість застосовувати отримані диференційовані клітини для лікування в майбутньому певних захворювань. До захворювань, які можна буде лікувати шляхом трансплантації клітин, утворених з людських ембріональних стовбурових клітин відносяться: хвороба Паркінсона, діабет, травматичне ураження спинного мозку, дегенерація клітин Пуркін'є, м'язова дистрофія Дюшена, захворювання серця, втрата зору та слуху.

IV. Що таке дорослі стовбурові клітини?

Дорослі стовбурові клітини це є недиференційовані клітини, які знаходяться між диференційованими клітинами в тканинах або органах і можуть диференціюватися в основні спеціалізовані типи клітин цієї тканини або органу. Основною роллю дорослих стовбурових клітин в живому організмі є підтримання та ремонт тканин, в яких вони знаходяться. Деякі вчені тепер використовують термін **соматичні стовбурові клітини** замість терміну дорослі стовбурові клітини. На відміну від ембріональних стовбурових клітин, які походять з внутрішньої клітинної маси бластоцисти, походження дорослих стовбурових клітин в зрілих тканинах невідоме.

Останні результати досліджень дорослих стовбурових клітин викликали великий інтерес. Науковці знайшли дорослі стовбурові клітини в значно більшій кількості в різних тканинах організму, ніж вважалося раніше.

Це підняло питання, чи можуть дорослі стовбурові клітини використовуватися для трансплантації. В дійсності, дорослі кровотворні клітини з кісткового мозку вже використовуються для трансплантації протягом 30 років. Певні типи дорослих стовбурових клітин імовірно спроможні при певних умовах диференціюватися в різні типи клітин. Якщо ця диференціація дорослих стовбурових клітин може проводитися і контролюватися в лабораторних умовах, то ці клітини можуть бути основою лікування багатьох серйозних захворювань.



Історія вивчення дорослих стовбурових клітин починається ще 40 років тому. В 60-х роках було виявлено, що в кістковому мозку знаходяться принаймні два типи стовбурових клітин. Одна група називається **гемопоетичні стовбурові клітини**, з яких формуються всі типи клітин крові. Друга група називається стромальні клітини кісткового мозку, якій були виявлені декілька років пізніше. **Стромальні клітини** – це є змішана популяція клітин, які генерують кісткову, хрящову, жирову та фіброзну тканини.

Також, в 60-х роках, при дослідженні щурів було виявлено дві зони головного мозку в яких були клітини, які продовжували ділитися і ставати нервовими клітинами. Не зважаючи на ці дані, більшість вчених продовжувало вважати що нові нервові клітини не можуть створюватися в дорослому мозку. Це було аж до 90-х років, коли вчені визнали, що мозок містить стовбурові клітини, які можуть генерувати три основні типи клітин мозку – астроцити та олігодендроцити, які не є власне нейронами, і нейрони, чи власне нервові клітини.

А. Які є дорослі стовбурові клітини і яка їх функція?

Дорослі стовбурові клітини були виявлені у багатьох органах і тканинах. Дуже важливо зрозуміти, що в кожній тканині є дуже незначна кількість стовбурових клітин. Вважається, що стовбурові клітини знаходяться в певній зоні кожної тканини і залишаються в „сплячому стані“, не ділячись протягом довгих років, поки вони не будуть активованими захворюванням чи пошкодженням тканини. Стовбурові клітини виявлено в мозку, кістковому мозку, периферичній крові, кровеносних судинах, скелетних м'язах, шкірі та печінці.

Науковці в багатьох лабораторіях стараються знайти спосіб вирощування дорослих стовбурових клітин в культурі клітин та керувати ними, щоб генерувати специфічні типи клітин, які можна було би використовувати для лікування захворювань чи травм. Прикладом потенційного лікування є заміщення допамін продукуючих клітин в мозку пацієнтів з хворобою Паркінсона, вироблення інсулін продукуючих клітин при діабеті та відновлення пошкодженого серцевого м'язу після інфаркту міокарду.

В. Які тести використовуються для виявлення дорослих стовбурових клітин?

Зараз немає загально визнаних критеріїв для ідентифікації та перевірки дорослих стовбурових клітин. Часто використовуються один чи декілька з трьох наступних тестів: 1) маркування клітин в живій тканині за допомогою молекулярних маркерів та визначення, які типи клітин вони потім генерують; 2) видалення клітин з живої тварини, маркування їх в культурі тканин та пересадка їх іншій тварині для визначення чи ці клітини розмножаться; 3) видалення клітин, вирощування їх в культурі тканин, та здійснення на них різних різних впливів, часто додаючи фактори росту, чи вводячи нові гени, для того щоб визначити, в який тип диференційованих клітин вони перетворюються.

Одна доросла стовбурова клітина може генерувати лінію генетично ідентичних клітин, які називаються клоном, і з яких потім розвиваються відповідні диференційовані клітини.

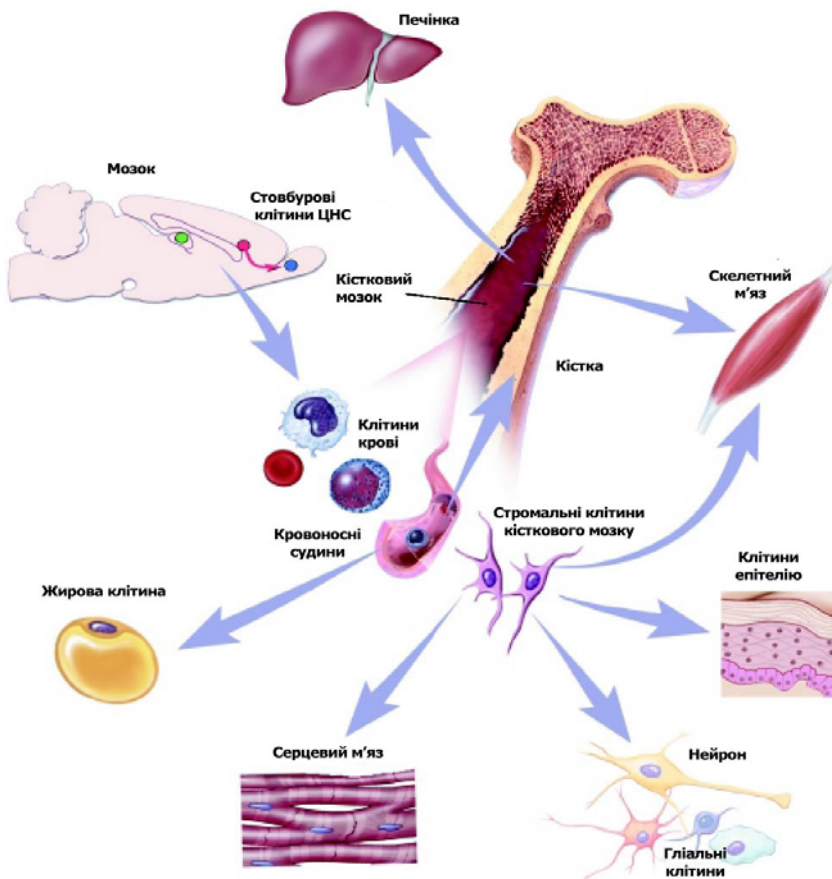
Науковці своїми дослідженнями стараються доказати, що стовбурові клітини можуть давати початок росту клонів в культурі клітин, або що чиста популяція стовбурових клітин може розмножуватися після трансплантації в живу тварину.



Нещодавніми дослідженнями, які проводилися на дорослих стовбурових клітинах з введеним в них спеціальним вірусом, який дає можливість ідентифікувати кожен окрему клітину, було продемонстровано що клоновані дорослі стовбурові клітини мають можливість розмножуватися і відновлювати пошкоджені тканини в живої тварини.

С. Що вже відомо про диференціацію стовбурових клітин?

Як вже вказувалося вище, зараз вважається, що дорослі стовбурові клітини знаходяться в багатьох тканинах і що вони можуть вибрати нормальний шлях диференціації і



утворити спеціалізовані клітини тієї тканини, в якій вони знаходяться. Дорослі стовбурові клітини мають також можливість формувати спеціалізовані клітини інших тканин – цей процес називається

трансдиференціація або **пластичність**.

Нормальні шляхи диференціації дорослих стовбурових клітин. В живому організмі дорослі стовбурові клітини можуть ділитися протягом довгого часу і можуть давати початок зрілим типам клітин характерної форми та з спеціалізованими структурами та функціями. Нижче приведено приклади шляхів диференціації

Рис.3. Пластичність стовбурових клітин

дорослих стовбурових клітин.

- Гемопоетичні стовбурові клітини дають початок всім типам клітин крові – еритроцитам, В-лімфоцитам, Т-лімфоцитам, нейрофілам, базофілам, еозинофілам, моноцитам, макрофагам та тромбоцитам
- Стромальні клітини спинного мозку (мезенхімальні стовбурові клітини) дають початок різним типам клітин: кістковим клітинам (остеоцитам), хрящевим клітинам (хондроцитам) жировим клітинам (адипоцитам), та іншим типам клітин сполучної тканини.
- Нейрональні стовбурові клітини в головному мозку дають початок трьом основним типам клітин: нервовим клітинам (нейронам) та двом групам не нейрональних клітин – астроцитам та олігодендроцитам.



- Епітеліальні стовбурові клітини травного тракту розташовані в глибоких складках оболонки кишківника і можуть давати початок різним типам клітин травного тракту
- Стовбурові клітини шкіри розміщені в базальних шарах епідермісу та біля основи волосяних фолікулів. Епідермальні стовбурові клітини можуть давати початок кератоцитам, які мігрують на поверхню шкіри і формують захисний шар.

Пластичність дорослих стовбурових клітин та трансдиференціація. Чисельні дослідження вказують, що певні дорослі стовбурові клітини є плюріпотентними. Ця здатність диференціюватися у різні типи клітин називається пластичністю або трансдиференціацією. Протягом останніх років були описані наступні приклади пластичності дорослих стовбурових клітин.

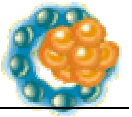
- Гемопоетичні стовбурові клітини можуть диференціюватися в три основні типи клітин головного мозку (нейрони, олігодендроцити та астроцити); клітини скелетних м'язів, клітини серцевого м'язу; та клітини печінки.
- Стромальні клітини кісткового мозку можуть диференціюватися в клітини серцевого м'язу та клітини скелетних м'язів
- Клітини стовбура мозку можуть диференціюватися в клітини крові та клітини скелетних м'язів.

Сучасні дослідження спрямовані на визначення механізмів, які лежать в основі пластичності дорослих стовбурових клітин. Якщо вдасться визначити та контролювати ці механізми, тоді з існуючих стовбурових клітин можна буде генерувати клітини для відновлення пошкоджених тканин.

D. Які основні проблеми у вивченні дорослих стовбурових клітин?

Багато важливих питань стосовно дорослих стовбурових клітин потребують відповідей. Серед цих питань важливими є:

- Скільки існує різних типів дорослих стовбурових клітин, і в яких тканинах вони розташовані?
- Що є джерелом стовбурових клітин в організмі? Чи вони залишилися ще від ембріональних стовбурових клітин, чи вони утворюються якимось іншим чином? Чому вони залишаються недиференційованими тоді, коли всі клітини навколо них є диференційованими?
- Чи дорослим стовбуровим клітинам властива пластичність в звичайних умовах, чи вони трансдиференціюють лише при маніпуляціях над ними в лабораторних умовах? Які сигнали управляють розмноженням та диференціацією стовбурових клітин, які мають здатність до пластичності?
- Чи можливо керувати дорослими стовбуровими клітинами таким чином, щоб стимулювати їх розмноження і отримання достатньої для пересадки тканини їх кількості?



- Чи існує один тип стовбурових клітин – можливо в кістковому мозку чи в крові – який може генерувати клітини будь-яких органів чи тканин?
- Які фактори стимулюють стовбурові клітини переміщуватися до місця ушкодження чи хвороби?

V. Що спільного, та які відмінності між ембріональними та дорослими стовбуровими клітинами?

І людські ембріональні, і дорослі стовбурові клітини мають свої переваги та слабкі сторони стосовно їх потенціалу для використання в галузях клітинної регенеративної терапії. Звичайно дорослі та ембріональні стовбурові клітини відрізняються по тому яку кількість і які типи клітин можна з них отримати. Ембріональні стовбурові клітини можуть давати початок усім клітинам тіла тому, що вони є плюріпотентними. Дорослі стовбурові клітини переважно обмежуються диференціацією в клітини, характерні для тієї тканини, в якій вони розташовані. Проте, існують дані про можливості пластичності дорослих стовбурових клітин і перетворення їх в різні інші типи клітин.

Значна кількість ембріональних стовбурових клітин може бути порівняно легко вирощена в лабораторних умовах, а дорослих стовбурових клітин є доволі мало в тканинах організму, і ще не розроблені методи їх масового вирощування в культурах клітин. Це є важливою відмінністю, так як для клітинної терапії необхідні значні кількості стовбурових клітин.

Потенційною перевагою застосування стовбурових клітин з дорослого організму є те, що його власні клітини можуть бути розмножені в культурі клітин і потім назад імплантовані пацієнту. Використання власних дорослих стовбурових клітин означає, що ці клітини не будуть відторгнені імунною системою. Це є важливою перевагою, так як відторгнення клітин імунною системою є суттєвою проблемою, яку можна долати лише застосовуючи імуноподавляючі медикаменти.

Ембріональні стовбурові клітини введені від донора можуть бути відторгненими. Проте, відторгнення трансплантованих ембріональних стовбурових клітин ще не було доказано в експериментах на людині.

VI. Які потенційні можливості застосування людських стовбурових клітин і які перешкоди треба подолати для реалізації цього потенціалу?

Людські стовбурові клітини можуть бути застосовані в багатьох фундаментальних та клінічних дослідженнях, проте є багато технічних перепон для їх реалізації.

Дослідження людських стовбурових клітин може дати інформацію про ті складні процеси, які відбуваються під час розвитку людини. Первинною метою цієї роботи є визначення як недиференційовані клітини стають диференційованими. Відомо, що основою цього процесу є включення та виключення відповідних генів. Деякі серйозні захворювання, такі як злоякісні пухлини чи аномалії розвитку людини виникають внаслідок неправильного поділу клітин та їх диференціації. Краще розуміння генетичних та молекулярних механізмів



контролю цих процесів може допомогти зрозуміти як виникають ці захворювання та які нові стратегії їх лікування можуть бути. Суттєвою перешкодою на цьому шляху є недостатність інформації про сигнали, які включають та виключають відповідні гени і впливають на диференціацію стовбурових клітин.

Людські стовбурові клітини можуть також застосовуватися для тестування нових ліків. Наприклад, безпечність нових медикаментів можна перевіряти на диференційованих клітинах утворених з плюріпотентних клітинних ліній. Інші типи клітинних ліній вже застосовуються в даний час. Наприклад, клітинні лінії ракових клітин застосовуються для тестування потенційних протиракових препаратів. А легка доступність плюріпотентних стовбурових клітин дасть можливість проводити дослідження на багатьох різних типах клітин.

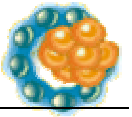
Для проведення ефективного тестування медикаментів важливо, щоб при порівнянні двох ліків були забезпечені однакові умови. Тому, необхідно точно контролювати процес диференціації стовбурових клітин у специфічні клітини, на яких буде проводитися тестування ліків. Теперішній рівень знань є недостатнім для забезпечення умов для отримання ідентичних диференційованих клітин для кожного випробування ліків.

Одним з найважливіших застосувань людських стовбурових клітин є генерування клітин та тканин, які можна було би застосовувати при клітинних методах лікування. Зараз для заміни хворих чи знищених тканин часто застосовуються донорські органи і тканини, але потреба у тканинах та органах для трансплантації далеко перевищує пропозицію. Стовбурові клітини, спрямовані диференціюватися в специфічні типи клітин, могли би бути джерелом для отримання клітин та тканин, необхідних для лікування багатьох захворювань, включаючи хворобу Паркінсона та Альцгеймера, травму спинного мозку, інсульту, опіки, захворювання серця, діабет, остеоартрит та ревматоїдний артрит.

Наприклад, імовірно, що скоро буде можливість створити в лабораторії здорові клітини серцевого м'язу і потім пересадити ці клітини пацієнту з хронічним захворюванням серця. Попередні дослідження на мишах та інших тваринах показують, що стовбурові клітини з кісткового мозку, при пересадці їх в пошкоджене серце можуть генерувати клітини серцевого м'язу, та успішно замінити тканини серця. Інші дослідження, проведені на культурах клітин показали можливість керованої диференціації ембріональних стовбурових клітин чи дорослих стовбурових клітин з кісткового мозку в клітини серцевого м'язу.

У пацієнтів з цукровим діабетом першого типу клітини підшлункової залози, які в нормі виробляють інсулін, руйнуються власною імунною системою пацієнта. Нові дослідження вказують на можливість спрямовувати диференціацію людських ембріональних стовбурових клітин в культурі клітин на формування інсулін продукуючих клітин, які можуть бути застосовані для трансплантаційного лікування діабету.

Для реалізації можливостей клітинної терапії для лікування цих важких та інвалідизуючих захворювань необхідно вміти легко та надійно управляти стовбуровими клітинами для їх успішної диференціації, трансплантації та приживлення. Внизу приведено перелік кроків, необхідних для успішного втілення клітинної терапії в практику. Для цього необхідно, щоб стовбурові клітини могли:



- Інтенсивно розмножуватися та генерувати достатню кількість тканини;
- Диференціюватися в бажаний тип клітин;
- Виживати в реципієнта після трансплантації;
- Інтегруватися в оточуючі тканини після трансплантації;
- функціонувати відповідним чином протягом життя реципієнта;
- Жодним чином не шкодити реципієнту.

Також, для вирішення проблеми імунного відторгнення, вивчаються різні стратегії створення тканин, які не будуть відторгненими.

Підсумовуючи можна сказати, що майбутнє застосування стовбурових клітин є дуже багатообіцяючим але необхідні ще роки інтенсивних досліджень для того, щоб подолати всі перепони.

VII. Де можна отримати більше інформації?

Для отримання подальшої інформації про сучасний стан досліджень стовбурових клітин радимо подивитися

<http://stemcells.nih.gov/> - Офіційне джерело інформації про стовбурові клітини американського національного інституту здоров'я

<http://www.transplantology.com/> - Портал трансплантологів України

<http://www.celltranspl.ru/> - Сайт „Клітинні технології в медицині” московського Інституту стовбурових клітин людини.

Огляд підготував к. м. н. **Олег Качмар**
– співробітник Міжнародної клініки
відновного лікування