

Содержание

Введение

1. Понятие о стволовых клетках
2. Свойства
3. Классификация
4. Интересные факты
5. Проблемы генной и клеточной терапии

Список используемой литературы

Введение

Понятие «стволовые клетки» впервые появилось в России еще в начале прошлого века. Тогда великий российский гистолог А.А.Максимов, изучая процесс кроветворения, пришел к выводу об их существовании. Что же это за клетки и каковы их отличительные свойства?

Стволовые клетки могут давать начало любым клеткам организма -- и кожным, и нервным, и клеткам крови. Сначала полагали, что во взрослом организме таких клеток нет и существуют они лишь в самом раннем периоде эмбрионального развития. Однако в 70-е годы А.Я.Фриденштейн с соавторами обнаружили стволовые клетки в мезенхиме (строме) «взрослого» костного мозга, в; дальнейшем их стали называть стромальными клетками.

Тогда же появились работы, доказывающие наличие стволовых клеток практически во всех органах взрослых животных и человека. В связи с этим принято разделять стволовые клетки на эмбриональные стволовые клетки (выделяют из эмбрионов на стадии бластоцисты -- очень ранней стадии развития, когда еще нет ни тканей, ни закладок органов) и региональные стволовые клетки (выделяют из органов взрослых особей или из органов эмбрионов более поздних стадий), которые сохраняют свойства эмбриональных клеток, о чем свидетельствуют обнаруженные в них эмбриональные белковые маркеры

1. Понятие о стволовых клетках

Стволовыми клетками -- недифференцированные (незрелые) клетки, имеющиеся во всех многоклеточных организмах. Стволовые клетки способны самообновляться, образуя новые стволовые клетки, делиться посредством митоза и дифференцироваться в специализированные клетки, то есть превращаться в клетки различных органов и тканей.

Развитие многоклеточных организмов начинается с одной стволовой клетки. В результате многочисленных циклов деления и процесса дифференцировки образуются все виды клеток, характерные для данного биологического вида. В человеческом организме таких видов клеток более 220. Стволовые клетки сохраняются и функционируют и во взрослом организме, благодаря им может

осуществляться обновление и восстановление тканей и органов. Тем не менее, в процессе старения организма их количество уменьшается.

В современной медицине стволовые клетки человека трансплантируют, то есть пересаживают в лечебных целях. Например, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток производится для восстановления процесса гемопоэза (кроветворения) при лечении лейкозов и лимфом.

2. Свойства

Все стволовые клетки обладают двумя неотъемлемыми свойствами:

- * Самообновление, то есть способность сохранять неизменный фенотип после деления (без дифференцировки).
- * Потентность (дифференцирующий потенциал), или способность давать потомство в виде специализированных типов клеток.

Самообновление

Существуют два механизма, поддерживающих популяцию стволовых клеток в организме:

1. Асимметричное деление, при котором продуцируется одна и та же пара клеток (одна стволовая клетка и одна дифференцированная клетка).
2. Стохастическое деление: одна стволовая клетка делится на две более специализированных.

Дифференцирующий потенциал

Дифференцирующий потенциал, или потентность, стволовых клеток -- это способность производить определенное количество разных типов клеток. В соответствии с потентностью стволовые клетки делятся на следующие группы:

* Тотипотентные (омнипотентные) стволовые клетки могут дифференцироваться в клетки эмбриональных и экстраэмбриональных тканей, организованные в виде трехмерных связанных структур (тканей, органов, систем органов, организма). Такие клетки могут дать начало полноценному жизнеспособному организму. К ним относится оплодотворенная яйцеклетка, или зигота. Клетки, образованные при первых нескольких циклах деления зиготы, также являются тотипотентными у большинства биологических видов. Однако к ним не относятся, например, круглые черви, зигота которых утрачивает тотипотентность при первом делении. У некоторых организмов дифференцированные клетки также могут обретать тотипотентность. Так, срезанную часть растения можно использовать для выращивания нового организма именно благодаря этому свойству.

* Плюрипотентные стволовые клетки являются потомками тотипотентных и могут давать начало практически всем тканям и органам, за исключением экстраэмбриональных тканей (например, плаценты). Из этих стволовых клеток развиваются три зародышевых листка: эктодерма, мезодерма и энтодерма.

* Мультипотентные стволовые клетки порождают клетки разных тканей, но многообразие их видов ограничено пределами одного зародышевого листка. Эктодерма даёт начало нервной системе, органам чувств, переднему и заднему отделам кишечной трубки, кожному эпителию. Из мезодермы формируются хрящевой и костный скелет, кровеносные сосуды, почки и мышцы. Из энтодермы -- в

зависимости от биологического вида -- образуются различные органы, ответственные за дыхание и пищеварение. У человека это -- слизистая оболочка кишечника, а также печень, поджелудочная железа и лёгкие.

* Олигопотентные клетки могут дифференцироваться лишь в некоторые, близкие по свойствам, типы клеток. К ним, например, относятся клетки лимфоидного и миелоидного рядов, участвующие в процессе кроветворения.

* Унипотентные клетки (клетки-предшественницы, бластные клетки) -- незрелые клетки, которые, строго говоря, уже не являются стволовыми, так как могут производить лишь один тип клеток. Они способны к многократному самовоспроизведению, что делает их долговременным источником клеток одного конкретного типа и отличает от нестволовых. Однако их способность к самовоспроизведению ограничена определённым количеством делений, что также отличает их от истинно стволовых клеток. К клеткам-предшественницам относятся, к примеру, некоторые из миосателлитов, участвующих в образовании скелетной и мышечной тканей.

3. Классификация

Стволовые клетки можно разделить на три основные группы в зависимости от источника их получения: эмбриональные, фетальные и постнатальные (стволовые клетки взрослого организма).

Эмбриональные стволовые клетки

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) образуют внутреннюю клеточную массу (ВКМ), или эмбриобласт, на ранней стадии развития эмбриона. Они являются плюрипотентными. Важный плюс ЭСК состоит в том, что они не экспрессируют HLA (human leucocyte antigens), то есть не вырабатывают антигены тканевой совместимости. Каждый человек обладает уникальным набором этих антигенов, и их несовпадение у донора и реципиента является важнейшей причиной несовместимости при трансплантации. Соответственно, шанс того, что донорские эмбриональные клетки будут отторгнуты организмом реципиента очень низок. При пересадке иммунодефицитным животным эмбриональные стволовые клетки способны образовывать опухоли сложного (многоклеточного) строения -- тератомы, некоторые из них могут стать злокачественными. Достоверных данных, о том как ведут себя эти клетки в иммунокомпетентном организме, например, в организме человека, нет. Вместе с тем, следует отметить, что клинические испытания с применением дифференцированных дериватов (производных клеток) ЭСК уже начаты. Для получения ЭСК в лабораторных условиях приходится разрушать бластоцисту, чтобы выделить ВКМ, то есть разрушать эмбрион. Поэтому исследователи предпочитают работать не с эмбрионами непосредственно, а с готовыми, ранее выделенными линиями ЭСК.

Клинические исследования с использованием ЭСК подвергаются особой этической экспертизе. Во многих странах исследования ЭСК ограничены законодательством. Одним из главных недостатков ЭСК является невозможность использования аутогенного, то есть собственного материала, при трансплантации, поскольку выделение ЭСК из эмбриона несовместимо с его дальнейшим развитием.

Фетальные стволовые клетки

Фетальные стволовые клетки получают из плодного материала после аборта (обычно срок гестации, то есть внутриутробного развития плода, составляет 9--12 недель). Естественно, изучение и использование такого биоматериала также порождает этические проблемы. В некоторых странах, например, на Украине и в Великобритании, продолжают работы по их изучению и клиническому применению. К примеру, британская компания ReNeuron исследует возможности использования фетальных стволовых клеток для терапии инсульта. 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.

Постнатальные стволовые клетки

Несмотря на то, что стволовые клетки зрелого организма обладают меньшей потентностью в сравнении с эмбриональными и фетальными стволовыми клетками, то есть могут порождать меньшее количество различных типов клеток, этический аспект их исследования и применения не вызывает серьёзной полемики. Кроме того, возможность использования аутогенного материала обеспечивает эффективность и безопасность лечения. Стволовые клетки взрослого организма можно подразделить на три основных группы: гемопоэтические (кроветворные), мультипотентные мезенхимальные (стромальные) и тканеспецифичные [[прогениторные клетки. Иногда в отдельную группу выделяют клетки пуповинной крови, поскольку они являются наименее дифференцированными из всех клеток зрелого организма, то есть обладают наибольшей потентностью. Пуповинная кровь в основном содержит гемопоэтические стволовые клетки, а также мультипотентные мезенхимальные, но в ней присутствуют и другие уникальные разновидности стволовых клеток, при определённых условиях способные дифференцироваться в клетки различных органов и тканей.

4. Интересные факты

* Стволовых клеток в нашем организме очень мало:

* у эмбриона -- 1 клетка на 10 тысяч,

* у человека в 60-80 лет -- 1 клетка на 5-8 миллионов [источник не указан 782 дня].

* Стволовые клетки растений также называют камбиальными (от лат. cambium -- обмен, смена).

* Стволовые клетки способны к асимметричному делению, при котором одна из дочерних клеток остается стволовой, а другая дает начало специализированным клеткам того или иного типа [6].

5. Проблемы генной и клеточной терапии

Плюри- и мультипотентность стволовых клеток делает их идеальным материалом для трансплантационных методов клеточной и генной терапии. Наряду с региональными стволовыми клетками, которые при повреждении тканей

соответствующего органа мигрируют к зоне повреждения, делятся и дифференцируются, образуя в этом месте новую ткань, существует и «центральный склад запчастей» -- стромальные клетки костного мозга. Эти клетки универсальны. Они, видимо, поступают с кровотоком в поврежденный орган или ткань и там под влиянием различных сигнальных веществ продуцируют взамен погибших нужные клетки (хотя полученные многочисленные данные такого рода нередко критикуются и требуют дополнительной проверки).

В частности, установлено, что инъекция экспериментальным животным стромальных клеток костного мозга в зону повреждения сердечной мышцы устраняет явления постинфарктной сердечной недостаточности. А стромальные клетки, введенные свиньям с экспериментальным инфарктом, уже через восемь недель полностью перерождаются в клетки сердечной мышцы, восстанавливая ее функцию. Результаты такого лечения инфаркта впечатляющи. По данным Американского кардиологического общества, за 2000 г. у крыс с искусственно вызванным инфарктом 90% стромальных клеток костного мозга, введенных в область сердца, трансформировались в клетки сердечной мышцы.

Японские биологи в лабораторных условиях получили клетки сердечной мышцы из стромальных клеток костного мозга мышей. В культуру стромальных клеток добавляли 5-азациитидин, и они начинали превращаться в клетки сердечной мышцы. Такая клеточная терапия весьма перспективна для восстановления сердечной мышцы после инфаркта, поскольку для нее используются собственные стромальные клетки. Они не отторгаются, и, кроме того, при введении взрослых стволовых клеток исключена вероятность их злокачественного перерождения.

Широко применяется терапия стромальными клетками в ортопедии. Это связано с существованием особых белков, так называемых ВМР (костные морфогенетические белки), которые индуцируют дифференцировку стромальных клеток в остеобласты (клетки костной ткани). Клинические испытания в этом направлении дали многообещающие результаты. Например, в США 91-летней пациентке с незаживающим в течение 13 лет переломом вживили специальную коллагеновую пластинку с нанесенными на нее ВМР. Поступающие в зону перелома стромальные клетки «притягивались» к пластинке и под влиянием ВМР превращались в остеобласты. Через восемь месяцев после установки такой пластинки сломанная кость у больной восстановилась. Сейчас в США проходят испытания и скоро начнут применяться в клинике специальные пористые губки, наполненные одновременно и стромальными клетками и нужными индукторами, направляющими развитие клеток по требуемому пути.

Большое значение придают стволовым клеткам (в частности, стромальным) при лечении различных нейродегенеративных и неврологических заболеваний -- паркинсонизма, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, мозжечковых атаксий, рассеянного склероза и др. Группа неврологов из Американского национального института неврологических заболеваний и Стэнфордского университета обнаружила, что стромальные стволовые клетки костного мозга могут дифференцироваться в нейральном направлении. Значит, костный мозг человека

можно использовать как источник стволовых клеток для восстановления поврежденных тканей в головном мозгу. При этом, видимо, возможен не только заместительный, но и трофический эффект трансплантата (это предположение основано на том, что положительное действие трансплантата проявляется через две недели, а эффект замещения возможен лишь спустя три месяца). Следовательно, пациент может стать собственным донором, что предотвратит реакцию иммунологической несовместимости тканей.

Группа американских ученых под руководством Е.Мизей показала, что стволовые клетки, куда бы их ни имплантировали, способны достигать поврежденного места, в частности мозга, и обеспечивать там восстановительные процессы. Так, после внутривенного введения взрослым мышам стромальных стволовых клеток во многих областях мозга (включая неокортекс, гиппокамп, таламус, ствол мозга и мозжечок) были обнаружены различные нейральные производные. Впрочем, литературные данные по этой проблеме весьма противоречивы. Однако если к культуре стромальных стволовых клеток добавить ретиноевую кислоту, в них обнаруживаются нейральные маркеры (рис.5). Такие клеточные культуры харьковские хирурги небезуспешно применяли для лечения болезни Паркинсона, вводя их в область полосатого тела

Биологи (Институт биологии гена РАН, Харьковский институт криобиологии и фирма «Виола») впервые разработали оригинальную методику индукции в культуре: стромальные стволовые клетки дифференцировались в направлении клеток, похожих на клетки островков Лангерганса, содержащих инсулин. Наличие этого белка в них определяли с помощью современных методов молекулярной биологии и цитологии. Самое интересное, что в культуре эти клетки формируют структуры, напоминающие островки Лангерганса. Не исключено, что в далекой перспективе они станут незаменимы для лечения диабета.

Интересную совместную работу провели сотрудники трех академических научных учреждений -- Института биологии гена, Института биологии развития и Института молекулярной биологии. При пересадке кусочков эмбриональной нервной ткани дрозофилы в мозг крысы заметили, что вокруг трансплантата не формируется рубцовая ткань. Оставалось выяснить, за счет чего это происходит. С помощью достаточно тонких экспериментов удалось установить, что образованию рубца препятствуют белки теплового шока, которые синтезируются в клетках дрозофилы при температуре тела млекопитающих. Значит, добавление ксенотрансплантата (ткани дрозофилы) к эмбриональной нервной ткани крысы спасает аллотрансплантат от нашествия рубцовой ткани. Так появилась возможность использовать белки теплового шока в клеточной и генной терапии различных заболеваний. стволовой клетка генный терапия

Весьма перспективны также попытки использовать стволовые клетки пуповины и плаценты в клинике. В целом для успешной пересадки стволовых клеток, независимо от области применения, очень важно научиться сохранять их жизнеспособность. Ее можно повысить, если в геном пересаживаемых нейронов вводить гены ростовых нейротрофических факторов, которые служат защитой от апоптоза. Такие попытки

ведутся в различных лабораториях США и Европы.

Список используемой литературы

1. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития. М., 2002.
2. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М., 2002.
3. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М., 1998.
4. Онтогенез. 2003. Т.34. №3. Выпуск целиком посвящен проблеме стволовых клеток....