

Ахмадиева А.А.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Балашова Е.П.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Золотцев А.А.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Фролова В.С.,

студент

1 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

ТЕРАПИЯ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аннотация: Стволовые клетки являются универсальным источником для клеточной терапии. Их использование особенно важно для лечения неврологических расстройств, для которых не существует окончательного традиционного медицинского лечения. Неврологические расстройства имеют

различную этиологию и патогенез, поэтому необходимо попытаться приспособить различные типы стволовых клеток для устранения специфических дефектов, характерных для каждого заболевания. В данной статье приводится информация об экспериментальных и клинических испытаниях терапии стволовыми клетками при неврологических расстройствах с различными механизмами заболевания.

Ключевые слова: *стволовые клетки, терапия, нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз.*

Annotation: *Stem cells are a versatile source for cell therapy. Their use is particularly important for the treatment of neurological disorders for which there is no definitive conventional medical treatment. Neurological disorders have different etiologies and pathogenesis, so it is necessary to try to adapt different types of stem cells to eliminate specific defects specific to each disease. This article provides information on experimental and clinical trials of stem cell therapy for neurological disorders with different disease mechanisms.*

Keywords: *stem cells, therapy, neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis.*

Введение

В 21 веке стволовые клетки приобрели огромное значение в области медицинских исследований и терапии. Стволовыми клетками называют клетки организма, обладающие уникальными свойствами, включая способность к самообновлению и дифференцировке в несколько типов клеток организма. Изначально они недифференцированы (тотипотентны), но при определенном индицировании способны к дифференциации в зрелые клетки (Mitalipov S., 2009). Стволовые клетки можно классифицировать в зависимости от их источника: эмбриональные, фетальные, взрослые и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (Hui H. et al., 2011).

В области медицины гемопоэтические стволовые клетки были одобрены для трансплантологии костного мозга, для лечения гематологических злокачественных опухолей и некоторых наследственных заболеваний обмена веществ. В исследовании Gupta R.K. et al. (2020) представлены данные об успешной трансплантации стволовых клеток для излечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

В ряде экспериментальных исследований и клинических испытаний изучалось использование различных видов стволовых клеток для лечения неврологических расстройств, особенно тех, которые не имеют окончательного медицинского лечения. К ним относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, височная эпилепсия, нейропатическая боль и ишемический инсульт головного мозга.

Значение стволовых клеток обусловлено их способностью восстанавливать поврежденные клетки и ткани, а также их противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Стволовые клетки могут дифференцироваться и восстанавливать клетки, которые были ослаблены или разрушены, способствуя росту и развитию, например, нервной ткани. Большинство неврологических заболеваний характеризуются распространенной гибелью нейронов и крайне низким регенеративным потенциалом мозга. Для лечения необходимы вещества или клетки, способные преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Все эти факторы способствуют тому, что терапия стволовыми клетками является актуальным вариантом лечения хронических неврологических заболеваний.

Комбинируя дополнительные препараты, можно улучшить результаты терапии стволовыми клетками, согласно Ritfeld G.J. et al. Лечение стволовыми клетками, например, в сочетании с эритропоэтином, оказывало синергетическое воздействие на нейрогенез крыс. Для преодоления ограничений миграции стволовых клеток и включения их в функциональные

сети исследуются системы распределения наночастиц. Поскольку они пересекают ГЭБ и попадают в целевые области мозга, не влияя на окружающую среду, эти наночастицы полезны для лекарств и клеточных систем.

Другим вариантом доставки и сохранения стволовых клеток в месте трансплантации является инкапсуляция гидрофильными полимерами, что обеспечивает механическую помощь в процессах доставки и усиливает пролиферацию и дифференцировку в гидрогелях, о чем упоминают Zhu W. et al. В последних исследованиях от 2021 года генная терапия и факторы развития нейронов также использовались для продления сохранения трансплантированных стволовых клеток при БА и БП.

Успешные испытания показали ценность лечения периферическими стволовыми клетками людей, переживших острый инсульт, что позволяет минимально инвазивной клеточной терапии стать практическим альтернативным вариантом. Кроме того, в ряде исследований от 2016 года рассматривается возможность использования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для доставки биологически активных факторов, таких как нейротрофические факторы мозга (НТФМ), при лечении неврологических заболеваний, таких как БГ.

Целью данной статьи является обзор современных исследований по использованию стволовых клеток как в экспериментальных, так и в клинических испытаниях для лечения отдельных неврологических заболеваний.

Стволовые клетки при болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) – это широко распространенное хроническое, патологически выраженное нейродегенеративное заболевание с образованием β -амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Существующие альтернативы медикаментозному лечению лишь облегчают симптомы, не лечат

болезнь, что является значительной проблемой, влияющей на качество жизни пациентов и их лечащих врачей.

Терапия стволовыми клетками может предложить новые возможности для лечения пациентов с БА. Все больше исследований, например, Wang F. et al. и Zhao H. et al., показывают, что нейральные стволовые клетки (НСК), полученные из эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), были эффективны в качестве метода лечения в моделях БА, демонстрируя изменения как *in vitro*, так и *in vivo*. Стволовые клетки обладают потенциалом дифференцироваться из внеклеточного матрикса мозга в нейрональные клетки, и они могут восстанавливать нейропластичность и нейрогенез с помощью нейротрофических факторов. (Enciu A.M. et al.)

Первые методы использования стволовых клеток к лечению БА были разработаны на основе экспериментов с животными моделями в исследовании 2016 года Kang J.M. Нейрональные стволовые клетки из мозга неонатальных крыс были использованы для создания новых холинергических нейронов и улучшения обучения и памяти у крыс с БА. Нейроноподобные ЭСК использовались для восстановления поврежденного БА мозга крыс в исследовании Hoveizi E. et al. В последнее время в исследованиях БА наиболее часто использовали ЭСК, МСК, НСК, полученные из мозга, и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК).

ЭСК использовались для построения базальных холинергических нейронов переднего мозга (БХНП), которые играют важную роль в нарушениях памяти и обучения при БА (Liu Y., 2013). ЭСК обладают амбивалентным потенциалом плюрипотентности. Хотя эта плюрипотентность является большим преимуществом ЭСК, она же является и существенным недостатком, так как возможна дифференцировка ЭСК в нескольких направлениях, что в итоге может привести к образованию тератом и опухолей. Кроме того, существует тенденция вызывать нарушенные иммунные реакции и отторжение при пересадке ЭСК, об этом упоминается в исследованиях

Fujikawa T. и Jin X. Поэтому, хотя ЭСК и показали многообещающие результаты в крысиных моделях БА и улучшили показатели памяти, они имеют ограниченное клиническое применение. В исследованиях БА использовались два типа ЭСК: мышинные ЭСК (мЭСК) и человеческие ЭСК (чЭСК). При трансплантации в модели мышей с БА оба они дифференцировались в БХНП.

Необходимо отметить, что иммунное отторжение, которое происходит при использовании аллогенных чЭСК, может быть смягчено путем трансплантации иПСК. Поэтому стимулирование дифференцировки аутологичных иПСК может быть перспективным в снижении вероятности такого иммунного отторжения. Тем не менее, существует много опасений относительно безопасности использования иПСК, включая потенциальный риск онкогенеза и образования тератомы, безопасности длительного использования, эффективности перепрограммирования и иммуногенной ответственности. Частичное перепрограммирование и нестабильные гены могут вызвать иммунологическую реакцию на иПСК. Необходимо разработать новые методы и протоколы, чтобы избежать экспрессии онкогенов при использовании иПСК. иПСК могут дифференцироваться в различные типы клеток, включая нейроны. В исследованиях (Liu M., Israel M.A. и Katsuda T. 2020, 2013 и 2012 гг. соответственно) БА иПСК можно использовать, например, для изучения воспалительной реакции, для индуцирования макрофагов, которые могут экспрессировать протеазу, разрушающую бета-амилоид, называемую неприлизином, для перепрограммирования фибробластов и, следовательно, для определения фенотипа БА.

Несмотря на этические проблемы, наиболее распространенным типом стволовых клеток, используемых в исследованиях БА, являются МСК, полученные из пуповинной крови. Это объясняется возможностью получения пуповинной крови после родов. Предыдущие отчеты показали, что МСК могут

улучшить дефицит памяти и обучения в мышинных моделях БА. Так, в исследовании Boutajangout A. et al., было установлено, что ксенотрансплантаты мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека (МСК-КЧПК) снижали скорость появления когнитивных нарушений и уменьшили концентрацию β -амилоида в мышинной модели БА.

Предполагается, что в этот процесс вовлечены многие механизмы, включая уменьшение бета-амилоидных бляшек, резкое снижение уровня β -секретазы 1, уменьшение гиперфосфорилирования тау-белка, обращение вспять воспалительного процесса в микроглии и повышение уровня противовоспалительных цитокинов (Lee H.J. et al., 2012). Кроме того, Liu X.Y. и Yang H. сообщали, что иммуномодулирующее и противовоспалительное действие МСК происходит через усиление нейропротекции и угнетение провоспалительных цитокинов. Также, подтверждено, что МСК костного мозга также можно использовать для образования внеклеточных везикул и микровезикул, несущих иммуномодулирующие и противовоспалительные факторы. Эти везикулы, в свою очередь, нацеливаются на β -амилоид.

Обобщая, развитие пластичности и снижение нейротрофики, снижение фосфорилирования тау-белка, а также нейровоспаление и понижающая регуляция тау-белка являются перспективными мишенями для стволовых клеток. Результаты показали, что трансгенные мыши выжили без каких-либо вредных последствий и продемонстрировали улучшенную память. Это было подтверждено в другом исследовании (Ager R.R., 2015 и Lee I.-S., 2015), где синаптогенез увеличил умственные способности у мышей. Исследователи трансплантировали человеческие пуповинные МСК, полученные из донорских пуповин, мышам с БА. В результате этого исследования у мышей одновременно была вызвана противовоспалительная и иммуномодулирующая реакция, а присутствие М2-подобных микроглий повысило количество синапсов, уменьшилось накопление амилоида. Это привело к клиническому испытанию в 2015 году с использованием МСК, полученных из пуповинной

крови человека (МСК-КЧПК), на девяти пациентах с легкой и средней степенью тяжести БА. МСК-КЧПК были стереотаксически введены в гиппокамп. Метод введения стволовых клеток был стабилен и безопасен.

Для дальнейшей работы с человеческими клетками необходим больший объём выборки, а также качественные исследования с плацебо-мониторингом для оптимального прогноза метода. Также, необходимо дополнительно проверить терапевтическую эффективность на патогенез БА введённых МСК-КЧПК.

На данный момент биотехнологическая компания Nature Cell начала новое клиническое исследование II фазы с использованием препарата стволовых клеток для лечения БА (AstroStem), состоящего из аутологичных стволовых клеток жировой ткани, которые вводятся внутривенно 60 пациентам с БА (200 миллионов клеток на инъекцию) (NCT03117738).

Стволовые клетки в Болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – это дегенеративное расстройство, характеризующееся потерей нигростриарных дофаминергических нейронов. В целом, насчитывается около 10 миллионов пациентов. До сих пор не было медикаментов, которые остановили бы дофаминергическую дегенерацию нейронов. Отличительные черты БП представляют собой накопление в цитоплазме α -синуклеина и синтез телец Леви в дофаминергических нейронах, поражающих несколько областей центральной нервной системы. Это приводит к двигательным нарушениям, таким как мышечная ригидность, брадикинезия, статический тремор и поструральная неустойчивость. В дополнение, у пациентов с БП наблюдаются и другие проявления, такие, как расстройства сна и поведения и аномальная моторика ЖКТ. Потому что нет реального лечения, которое может остановить дегенерацию нейронов, трансплантация стволовых клеток – это многообещающая терапия, которая может восстановить дофаминовую нейротрансмиссию (ДН) и заменить утраченные нейроны.

В ранних исследованиях 1980-2000-х годов на животных моделях БП, трансплантированных мезенцефалическими клетками, образовывались выпячивания нейронов с образованием дофамина (ДА). В дополнение трансплантация вентрального мезенцефалона человеческого плода пациентам с БП в клинических исследованиях заявила об умеренном улучшении синдромов БП. Тем не менее, согласно Kordower J.H. et al., посмертное исследование пациентов, которым была трансплантирована фетальная вентральная мезенцефальная ткань (фВМ), показало наличие тел Леви в трансплантированных клетках, предполагается, что патология тел Леви может распространиться от принимающей стороны к трансплантату. В дополнение, дискинезия, вызванная трансплантатом, была побочным эффектом от фВМ. В действительности наиболее успешные результаты были достигнуты в случаях БП до 60 лет.

Многочисленные технические проблемы появляются перед использованием фВМ трансплантатов в клинической практике. Первая проблема – это ограниченная жизнеспособность трансплантированных клеток в стриатуме хозяина. Liu J. и Huang H.-Y. в 2007 пытались справиться с этой проблемой через поставку нескольких нейротрофических факторов. Следующая трудность – это минимальный доступ к фетальным клеткам человека, и различия в протоколах. Примечательно то, что приём иммунодепрессантов требуется, чтобы избежать иммунное отторжение, вызванное аллотрансплантатом. Для каждого пациента необходимо до семи донорских клеток человеческого плода, и это создает серьезные этические проблемы, о чем пишут Steinbeck J.A. и Barker R. с соавторами.

Чтобы преодолеть эти препятствия, европейский консорциум TRANSEURO, мультицентр для клинических исследований, работает над оценкой целесообразности и эффективности трансплантации фетальных клеток в случаях БП и предоставляет более достоверные результаты и большее понимание потенциальных терапевтических преимуществ.

Эмбриональные стволовые клетки человека (ЭСКч) – это плюрипотентные стволовые клетки, расположенные во внутренних слоях бластоцисты ранних эмбрионов, они могут дифференцироваться в множественные клетки с помощью различных дифференцирующих процедур в условиях *in vitro*. При использовании ЭСКч и последующем введении маркеров дофаминергических нейронов наблюдались улучшения в моторике, что упоминается в исследованиях Reubinoff В.Е. и Zhang S.-С. Впрочем, основная проблема – это сложный контроль за созреванием клеток эмбриона и клеточная гетерогенность, которые приводят к неудовлетворительным результатам при клиническом применении. Другая серьёзная проблема – риск образования опухолей, согласно Brederlau А. и Hentze Н.

Исследования стволовых клеток были революционизированы после перепрограммирования человеческих фибробластов в плюрипотентные стволовые клетки. ПСК имеют те же характеристики, что и ЭСКч, но процесс их извлечения относительно проще. Наиболее важным аспектом является неинвазивный сбор ткани, поскольку она может быть извлечена из фибробластов кожи, мононуклеарных клеток крови и мезенхимальных клеток пуповины. ПСК могут дифференцироваться в нейроны, специфичные для пациента, в культуре *in vitro*, как показали исследования 2009-2018 годов. Кроме того, аутологическая трансплантация стволовых клеток важна для минимизации отторжения тканей (Hallett P.J. et al., 2015). Эффективность дофаминергических нейронов, полученных из ПСК, была такой же, как у ЭСКч. Исследования на животных в 2017 году показали эффективное улучшение симптомов после трансплантации нейронов, полученных из ПСК, в животных моделях БП.

В исследовании Hallett P.J. БП на модели обезьян трансплантация аутологичных ПСК-произведенных дофаминергических нейронов показала очевидное улучшение двигательных функций без иммуносупрессивной терапии. Было подтверждено в 2017 году (Gugliandolo A. et al.), что МСК

вливают на лечение множества заболеваний, включая БП. МСК вызывают улучшение симптомов БП у мышей с БП. Некоторые улучшения зависят от секреции нескольких нейротрофических факторов, которые минимизируют дегенерацию дофаминергических нейронов.

В 1987 году профессор Мадразо возглавил команду, которая признала нейротрансплантацию новым методом замещения недостающих дофаминергических нейронов. Двум молодым пациентам с БП была произведена аутоотрансплантация ткани медуллы надпочечников в мозг, что привело к улучшению симптомов БП, включая тремор, ригидность и акинезию. С тех пор пересадка и лечение нейронов на основе клеток рассматриваются как потенциальные методы лечения БП, поскольку это подходящий кандидат для расстройств с очаговой дегенерацией. Через два года было проведено пилотное исследование с участием 18 пациентов, которое подтвердило выводы Мадразо. Однако применение этой методики было прекращено из-за недостаточного количества доклинических данных и наличия у пациентов психических расстройств после операции (Barker R.A. et al., 2015).

Эти новаторские экспериментальные исследования в области терапии БП стволовыми клетками привели к новой, беспрецедентной революции в клинических испытаниях. Таким образом, для пациентов были определены инструкции по терапевтическому переходу и протоколы лечения. С помощью подобной технологии в 2018 году китайская команда надеялась имплантировать нейронные клетки-предшественники, полученные из человеческих эмбрионов, людям с болезнью Паркинсона. В ходе исследования изучалось, как нейроны, вырабатывающие дофамин, могут развиваться до зрелости. Первая в мире трансплантация нейрональных стволовых клеток была проведена в Австралии неврологом, доктором Эндрю Эвансом из Королевской больницы Мельбурна и его коллегами. Нескольким австралийским пациентам были введены искусственно созданные,

полученные партеногенезом нейральные стволовые клетки в рамках исследования безопасности I фазы (NCT02452723).

Более того, получение ПСК Takahashi и Yamanaka и персонализированные нейрональные прогениторные клетки дают прекрасный источник нейронов, специфичных для пациента и заболевания, избегая многих проблем с линиями ЭСКч (как с этической, так и с экологической точек зрения). В свете последних достижений в области ПСК был сделан вывод, что наиболее приоритетными задачами ПСК является изучение механизмов заболеваний человека, и именно поэтому исследования ПСК мало используются в клинических испытаниях (Scudellari M., 2016).

В 2017 году группа японских исследователей (Kikuchi T. et al.) нашла безопасный и эффективный метод создания нейронов, способных вырабатывать дофамин, из ПСК, полученных от пациентов. В процессе прямой трансплантации дофаминергических предшественников среднего мозга обезьянам, исследователи лечили их 1-метил-4-фенил-1,2, 3,6-тетрагидропиридином (МФТП), который уничтожает нигральные дофаминергические нейроны, чтобы наблюдать за поведением обезьян в течение двух лет и посмотреть, как это уменьшит их симптомы. Надежды исследователей резко возросли, поскольку обезьяны выздоровели, имели стабильные двигательные функции и не имели признаков опухолевого роста в обеих семьях с БП. Таким образом, эти испытания доказали исследователям, что методику можно использовать на людях.

Стволовые клетки при рассеянном склерозе

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся гибелью нейронов и демиелинизацией. Болезнь-модифицирующая терапия при РС (ПИТРС) может снизить тяжесть заболевания. Не существует эффективной терапии, способной остановить прогрессирование заболевания и восстановить имеющиеся повреждения

нейронов. В последние два десятилетия терапия стволовыми клетками рассматривается как потенциально перспективный метод лечения РС.

Иммуноабляционная терапия с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) была изучена после обнаружения улучшения аутоиммунных фенотипов у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга по поводу гематологических злокачественных опухолей (исследования 1997 года: Fassas A. и Snowden J.). В исследованиях, проведенных на крысах с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом, иммуноабляция с последующей аутотрансплантацией ГСК способствовала ремиссии и предотвращала рецидивы.

Смысл этого подхода заключается в удалении существующей иммунной системы с помощью высокодозной иммуносупрессивной терапии и создании новой неповрежденной иммунной системы после аутологичной трансплантации ГСК. Более ранние исследования до 2012 года были направлены на пациентов с прогрессирующим заболеванием и более высокой инвалидизацией. Последние исследования были сосредоточены на пациентах с рецидивирующе-ремиттирующим РС (RRPC) с плохим прогнозом и показали, что аутологичная трансплантация ГСК наиболее успешна у этих пациентов. Исследование, проведенное на пациентах с RRPC, показало, что 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 69% пациентов (Nash R.A. et al., 2017).

В ряде исследований говорится, что МСК подаются надежды в качестве клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний. Эти потенциальные результаты могут быть вызваны паракриной сигнализацией и интеграцией МСК в поврежденные ткани (Wilkins A. et al., 2008). При введении МСК костного мозга мышам с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом наблюдалось уменьшение выраженности симптомов, снижение инфильтрации иммунных клеток, уменьшение демиелинизации и

аксонального повреждения, что подтверждают многие исследования. Эти результаты были показаны при введении МСК внутримозгово, внутривенно и внутривентриально. МСК могут влиять на дифференцировку нейрональных стволовых клеток и вызывать ремиелинизацию аксонов (Rivera F.J., 2006). Гистопатологический анализ мышей с аутоиммунным энцефаломиелитом, которым вводили МСК, показал восстановление белого вещества и усиление аксональной интеграции в пораженных тканях.

НСК обладают потенциальным терапевтическим эффектом, поскольку они мигрируют в демиелинизирующие ткани и дифференцируются в олигодендроциты, согласно Picard-Riera N. Основной проблемой является меньшее количество НСК, доступных для использования в качестве эндогенной клеточной терапии. Трансплантированные мышам с аутоиммунным энцефаломиелитом НСК мигрировали в поврежденное белое вещество и дифференцировались в олигодендроциты. Однако прямое влияние на ремиелинизацию остается неясным.

ЭСК дифференцируются в нейрональные клетки, и этот факт как потенциальный подход к лечению рассеянного склероза привлек внимание Picard-Riera N. Трансплантация нейрональных предшественников, полученных из эмбриональных стволовых клеток, вызвала улучшение симптомов у мышей с аутоиммунным энцефаломиелитом. Гистологический анализ подтвердил интеграцию пересаженных нейронных предшественников в ткани мозга. Улучшение может быть связано с нейропротекторными механизмами, согласно исследованию Aharonowicz M.

Исследования Laterza C. показали, что полученные из предшественников олигодендроцитов ИПСК улучшают симптомы аутоиммунного энцефаломиелита. Этот терапевтический эффект был обусловлен в основном нейропротекторным влиянием, а не ремиелинизацией. Однако последние исследования указывают на возможность злокачественного

перерождения. Поэтому для решения этой проблемы необходимо провести дополнительные исследования.

Рассеянный склероз обычно проявляется как РППС, который носит дискретный и самокупирующийся характер. Однако после ремиссии клинических симптомов повреждение, возникшее в головном мозге, не проходит. Обычно требуется около 10-20 лет, чтобы РППС превратился во вторично-прогрессирующий РС (ВП РС). Для достижения наилучшей эффективности аутологичной трансплантации ГСК у пациентов с РС взаимодействуют три основных фактора. Этими факторами являются выбор пациента, выбор режима трансплантации и опыт рабочей команды.

Предыдущие отчеты документально подтверждают, что ауто-трансплантация стволовых клеток началась как пилотные клинические испытания (фаза I/II) в Греции в 1995 году для пациентов с РС; в 2010 году были получены отчеты о 400 пациентах по всему миру с проведенной аутологичной трансплантацией стволовых клеток (Krasulová E., 2010). Накопление доказательств указывает на повышенную эффективность аутологичной трансплантацией стволовых клеток у пациентов с РППС по сравнению с пациентами с первично-прогрессирующим или вторично-прогрессирующим РС.

Аутологичную трансплантацию ГСК следует проводить при ожидаемом тяжелом течении РС и на ранних стадиях заболевания, до того, как произойдет необратимое повреждение нейронов. На исход терапии с помощью аутологичной трансплантации ГСК влияют различные демографические и связанные с заболеванием характеристики. Было установлено, что пациенты молодого возраста, пациенты с активным воспалительным заболеванием, пациенты с низкими показателями расширенной шкалы инвалидности EDSS и пациенты без других сопутствующих заболеваний показывают лучший результат терапии с помощью данного метода, согласно исследованиям Krasulová E. et al., Casanova B. et al., Fassas A. et al.

В 2012 году Европейская группа по трансплантации крови и костного мозга опубликовала рекомендации по отбору пациентов, имеющих право на проведение аутотрансплантации ГСК. Они рекомендовали ее пациентам с РРРС, которые могут самостоятельно передвигаться, но при этом, несмотря на прием ПИТРС, в течение предыдущего года перенесли два клинических рецидива с МРТ-признаками сопутствующего заболевания. Тем не менее, лица, страдающие от неспособности передвигаться из-за быстрого прогрессирования инвалидности, или иногда те, у кого есть явные клинические или МРТ-признаки прогрессирующего заболевания, могут иметь право на проведение аутологичной трансплантации ГСК. Однако исход будет менее благоприятным. В настоящее время существует предложение использовать аутотрансплантацию ГСК у пациентов моложе 45 лет и с течением заболевания менее 10 лет. В целом, очевидно, что данный метод лечения полезен для лечения РС на разных стадиях заболевания, однако для достижения благоприятного исхода необходимо отбирать пациентов в соответствии с рекомендациями ЕВМТ.

Стволовые клетки при болезни Гентингтона (БГ)

Болезнь Гентингтона – это дегенеративное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся ГАМК-ергической дегенерацией средних колючих нейронов (СКН) в стриатуме, коре головного мозга, таламусе и гипоталамусе. Эта дегенерация приводит к прогрессирующему ухудшению двигательных и когнитивных функций. БГ представляет собой множественные повторы тринуклеотида CAG в гене, кодирующем белок гентингтин, который снижает уровень НТФМ и вызывает дегенерацию СКН и неправильную функцию митохондрий. Несмотря на обнаружение причинной мутации более 20 лет назад, ни одно эффективное лечение не может остановить последствия БГ. Клеточная терапия является перспективным подходом к лечению заболевания БГ. Основная задача заключается в

восстановлении дегенерированных нейронов и оказании нейротропной поддержки, чтобы избежать дальнейшего ухудшения состояния.

Традиционно трансплантация эмбриональной и фетальной стриатальной ткани использовалась в животных моделях БГ, об этом упоминалось в исследованиях 1986-2000 годов. В этих исследованиях было заявлено, что трансплантированная фетальная ткань, успешно дифференцированная в ткань стриатума, может улучшить когнитивные и моторные функции. Использование терапии фетальными стволовыми клетками при БГ сталкивается со многими препятствиями, проблемами, этическими, техническими вопросами и вопросами безопасности. Некоторые исследования, такие как Hauser R.A. et al. и Krystkowiak P. et al., показали побочные эффекты трансплантации фетальных клеток, такие как чрезмерный рост клеток трансплантата и отторжение ткани трансплантата. Хотя иммуносупрессивное лечение может ограничить эти реакции, длительная иммуносупрессия вызывает дополнительные проблемы с безопасностью, согласно Venraiss A. et al.

НСК были взяты из мозга плода. Эта процедура все еще требует использования абортированных плодов, но способность генерировать иммортализованные линии нервных стволовых клеток человека позволяет получить однородные группы клеток с меньшей потребностью в тканях. Специалисты заявили, что трансплантация чНСК в модель БГ крыс улучшала двигательные функции, когда чНСК были пересажены до поражения БГ, в то время как трансплантация клеток после индукции поражения БГ не улучшала двигательные функции (Ryu J.K. et al., 2004). Пересаженные чНСК демонстрировали эндогенную секрецию НТФМ, что указывает на то, что улучшение двигательных функций может быть частично вызвано нейротрофической секрецией пересаженных клеток. В другом исследовании было заявлено о значительном улучшении двигательной функции и уменьшении стриатальной атрофии после трансплантации чНСК в модели БГ

при наличии или отсутствии поступления цилиарного нейротропного фактора до трансплантации, что отражает роль трансплантированных клеток в производстве дальнейшей нейротрофической поддержки (McBride J.L. et al., 2004). Другие исследования показали, что чНСК мигрировали в стриатум и улучшали двигательные функции при введении в желудочки мозга или внутривенно у крыс с БГ, что позволило обратить внимание на использование этого менее инвазивного метода в клинических исследованиях пациентов с БГ.

Человеческие ПСК заняли заметное место в качестве клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний. В ранних доклинических исследованиях было заявлено, что полученные из чЭСК НСК улучшают двигательные функции в модели БГ. Однако трансплантированные стволовые клетки не проявляли дифференцировки в СКН (Joannides A.J. et al., Song J. et al.). Для решения этой проблемы во многих исследованиях использовались группы гЭСК, дифференцированных в клетки-предшественники латеральной ганглиозной эминенции или в клетки-предшественники стриатума для усиления дифференцировки клеток СКН. В то время как в нескольких исследованиях было заявлено о правильной интеграции пересаженных клеток и улучшении двигательных функций, в других исследованиях таких результатов достичь не удалось. Эти расхождения могут быть связаны с вариабельностью созревания клеток и количества пересаженных клеток в разных исследованиях.

ИПСК являются еще одним источником для использования в заместительной клеточной терапии БГ (Jeon I. et al., 2012). Преимуществом ИПСК является то, что они получены от пациента, поэтому они позволяют проводить ауто трансплантацию, что позволяет избежать иммунного отторжения и необходимости иммуносупрессивной терапии после трансплантации (Mattis V.B., 2017). В одном исследовании, проводимом Victor M.B. и соавторами в 2014 году, иНСК, полученные из фибробластов, были пересажены в стриатум, дифференцировались в нейроны, которые выражали

маркеры СКН у мышей. Более того, трансплантированные клетки продемонстрировали длительную выживаемость в течение более 6 месяцев. Однако природа БГ как генетического заболевания ограничивает использование этих аутологичных клеток для клеточной терапии. Поэтому генетическая модификация мутации БГ становится важной целью перед аутологичной клеточной терапией. Было проведено исследование в 2012 году An M.C., в котором мутация БГ была исправлена в iPSC перед трансплантацией в мышиную модель БГ. Хотя это исследование не показало улучшения двигательной активности, пересаженные клетки дифференцировались в нейроны с экспрессией маркеров СКН.

В другом многообещающем исследовании (Cho I.K., 2019) обсуждалось сочетание стволовых клеток и генной терапии в трансгенной модели БГ у мышей с использованием нейрональных прогениторных клеток макаки-резус. Генетически измененные НПК показали значительное увеличение продолжительности жизни и улучшение двигательных функций. Несмотря на отсутствие доказательств опухолевого генеза после терапии трансплантации ЧНСК у крыс, короткая продолжительность жизни моделей крыс и мышей не позволяет адекватно наблюдать за длительными побочными эффектами. Таким образом, важно, чтобы эти процедуры были опробованы на других животных с продолжительностью жизни, сравнимой с человеческой, прежде чем использовать эти средства у пациентов с БГ.

Альтернативным методом получения нейрональных прогениторных клеток – получение НСК непосредственно из нейрогенных областей взрослого мозга (Vazey E.M. et al.). В первом исследовании использовались НСК, выделенные из субвентрикулярной зоны, для трансплантации в стриатум крыс, страдающих БГ. Эта процедура привела к значительному улучшению двигательных функций. Около 15% трансплантированных клеток экспрессировали маркеры СКН. Более того, обработка НСК хлоридом лития перед трансплантацией повысила процент нейронов СКН до 34%.

Выводы и перспективы на будущее

Предыдущие исследования показали, что терапия СК при неврологических заболеваниях может быть успешной в экспериментальных моделях заболеваний и в некоторых ограниченных клинических испытаниях. Выбор наиболее подходящего типа клеток, соответствующего конкретному заболеванию, является сложной задачей, что связано с разнообразными neuropathological последствиями этих заболеваний. Несмотря на недостатки и сложности лечения стволовыми клетками, будущее лечение нейродегенеративных заболеваний таким способом перспективно. Использование стволовых клеток при нейродегенеративных заболеваниях для замещения отсутствующих нейронов и включения их в исходную нейронную схему остается непрактичным и далеким. Однако в краткосрочной перспективе более практичным и осуществимым является использование стволовых клеток для обеспечения терапевтических факторов и торможения прогрессирования заболевания. Больше информации дадут продолжающиеся и перспективные клинические испытания. Использование ЭСК и ИПСК, несмотря на их плюрипотентность, может быть осложнено тератомами и/или раком. МСК, полученные из костного мозга или адипоцитов, обладают огромной пластичностью, но их способ действия и продолжительность выживания в организме хозяина вызывают сомнения. Стволовые клетки пуповины человека обеспечили некоторое улучшение когнитивных функций при БА. Пересадка фетальных и/или медуллярных тканей надпочечников при БП оказала положительное влияние на проявление симптомов заболевания, однако пациенты страдали от нейропсихиатрических осложнений. Кроме того, использование фетальных тканей от абортированных плодов вызывает этические трудности в различных дисциплинах. Кроме того, после трансплантации тканей необходима длительная иммуносупрессия. Сочетание пересаженных клеток с определенными препаратами, такими как эритропоэтин, оказалось полезным в экспериментальном нейрогенезе.

Системы распределения наночастиц пересекают ГЭБ и попадают в целевые области мозга, не затрагивая окружающую среду; эти наночастицы полезны для облегчения доставки лекарств и клеточных систем. Стволовые клетки могут быть инкапсулированы в гидрофильные полимеры, что способствует их доставке и сохранению в месте трансплантации. Генная терапия и факторы развития нейронов также использовались для продления сохранности стволовых клеток, пересаженных при БА и БП. Предварительное кондиционирование клеток с помощью факторов роста, воздействие гипоксии и генетическая модификация оказались полезными на экспериментальном уровне. Комбинированные и прекодиционирующие методы лечения набирают обороты и, похоже, будут доминировать в будущей работе в этой области.

Использованные источники:

1. Adami R., Scesa G., Bottai D. Stem cell transplantation in neurological diseases: Improving effectiveness in animal models. *Front. Cell Dev. Biol.* 2014;2:17. doi: 10.3389/fcell.2014.00017.
2. Barker R. TRANSEURO consortium. Designing stem-cell-based dopamine cell replacement trials for Parkinson's disease. *Nat. Med.* 2019;25:1045–1053. doi: 10.1038/s41591-019-0507-2.
3. Chen Y., Pan C., Xuan A., Xu L., Bao G., Liu F., Fang J., Long D. Treatment efficacy of NGF nanoparticles combining neural stem cell transplantation on Alzheimer's disease model rats. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2015;21:3608. doi: 10.12659/MSM.894567.
4. Gupta R.K., Peppas D., Hill A.L., Gálvez C., Salgado M., Pace M., McCoy L.E., Griffith S.A., Thornhill J., Alrubayyi A., et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5 Δ 32/ Δ 32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: A case report. *Lancet HIV.* 2020;7:e340–e347. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30069-2.

5. Hallett P.J., Deleidi M., Astradsson A., Smith G.A., Cooper O., Osborn T.M., Sundberg M., Moore M.A., Perez-Torres E., Brownell A.-L. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*. 2015;16:269–274. doi: 10.1016/j.stem.2015.01.018.
6. Liu X.Y., Yang L.P., Zhao L. Stem cell therapy for Alzheimer's disease. *World J. Stem Cells*. 2020;12:787–802. doi: 10.4252/wjsc.v12.i8.787.
7. Sivandzade F., Cucullo L. Regenerative Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: An Overview. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:2153. doi: 10.3390/ijms22042153.
8. Yang H., Xie Z.H., Wei L.F., Yang H.N., Yang S.N., Zhu Z.Y., Wang P., Zhao C.P., Bi J.Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells rescue memory deficits and reduce amyloid-beta deposition in an A β PP/PS1 transgenic mouse model. *Stem Cell Res. Ther*. 2013;4:1–14. doi: 10.1186/scrt227.
9. Zhu W., George J.K., Sorger V.J., Zhang L.G. 3D printing scaffold coupled with low level light therapy for neural tissue regeneration. *Biofabrication*. 2017;9:025002.