

УДК 612.017.1:616.43+616.8:57.09

© Л.Р. Шаймарданова, В.С. Пикалюк, 2011.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ВЗРОСЛЫХ» СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Л.Р. Шаймарданова, В.С. Пикалюк

Кафедра нормальной анатомии человека (заведующий кафедрой - проф. Пикалюк В.С.),
- Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

PROSPECTS OF RESEARCH OF INTERACTION OF "ADULT" FOUNDER CELLS

L. R. Shaimardanova, V. S. Pikaluk

SUMMARY

The article reflects the theoretical base and prospect of stem cells communication. The world tendencies in that field are shown. The communications of embryonic stem cells has been proved already. Is it possible to prove the same for adult stem cells? The search of alarm molecules or specific triggers would allow to accomplish an enormous jerk forward in stimulation of endogenous stem cells, that would be the optimal way in treatment of various diseases.

ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ «ДОРОСЛИХ» СТОББУРНИХ КЛІТОК

Л.Р. Шаймарданова, В.С. Пикалюк

РЕЗЮМЕ

У статті відображено теоретичне обґрунтування і перспективи досліджень взаємодії стовбурових клітин між собою. Показані світові тенденції до вивчення такої взаємодії. Докази комунікацій ембріональних стовбурових клітин вже існують. Чи можливо довести те ж саме для дорослих стовбурових клітин? Пошук сигнальних молекул або специфічних тригерів дозволив би зробити величезний крок вперед у стимуляції ендогенних стовбурових клітин, що є найбільш оптимальним шляхом терапії різноманітних захворювань.

Ключевые слова: стволовые клетки, система.

В последние десятилетия среди новых прогрессивных методов лечения клеточная терапия становится все более популярной.

Последняя подразумевает метод лечения при помощи стволовых клеток (СК) путем их подсадки пациенту. Для этого используют эмбриональные СК кордовой крови, либо подготовленные «взрослые» СК самого пациента или донорские. Параллельно ведутся исследования как дальнейших перспектив использования СК, так и отдаленных последствий этих процедур.

Постепенно встает вопрос о возможности стимуляции собственных, эндогенных СК. Как видно из приведенных данных (Таб.1), объем исследований по стволовым клеткам начиная с 1970 года каждые 10 лет удваивается.

В общей доле исследований стволовых клеток доминируют работы, посвященные изучению взрослых стволовых клеток в сравнении с работами по эмбриональным СК; причем не ослабевает, а напротив, удваивается интерес к различным уровням взаимодействия СК (Рис.1).

В 2006г. А.Coutinho [4] экспериментально доказала, что эмбриональные СК тесно взаимодействуют между собой, определяя программу для дальнейшего коммитирования. Вероятнее всего, специфич-

еское коммитирование строго топографично, что детерминировано генетически.

Результатом потери сигнальной связи между эмбриональными СК могут служить такие уродства, как циклопия, фокомелия, возможно с этим же связаны малые аномалии, такие как полидактилия.

Взрослые СК сохраняются постнатально как реликты эмбриональных СК [16], не теряя свойства плюрипотентности, и иногда могут проявлять весь свой потенциал в герминативных опухолях - тератомах, развивая из одной клетки производные всех трех зародышевых листков.

В отношении взрослых СК, их взаимодействие косвенно угадывается в результатах исследований некоторых свойств СК [5,14,15].

На основании экспериментальных данных ведущих мировых лабораторий можно утверждать как вертикальную подчиненность стволовых клеток различного уровня потентности [9], так и взаимодействие СК на горизонтальном уровне, которое осуществляется благодаря пластичности СК. Однако, экспериментально взаимосвязь взрослых СК трудно доказать.

Сохраняют ли стволовые клетки связь между собой постнатально - один из ключевых вопросов стемологии.

Таблица 1

Количество научных работ (тыс. статей), с обозначенными ключевыми словами по десятилетиям (по данным международного сервера медицинской научной литературы PubMed)

Период	Работы по ключевым словам				
	stem cells	embryonic stem cells	adult stem cells	stem cells communication	stem cells interaction
1950-1970	2,67	0,001	0,012	0,016	0,033
1970-1980	15,525	0,088	0,439	0,135	0,295
1980-1990	31,897	0,0675	2,089	0,566	0,946
1990-2000	53,391	3,504	6,285	0,953	2,22
2000-2010	112,891	15,845	18,917	2,703	4,668

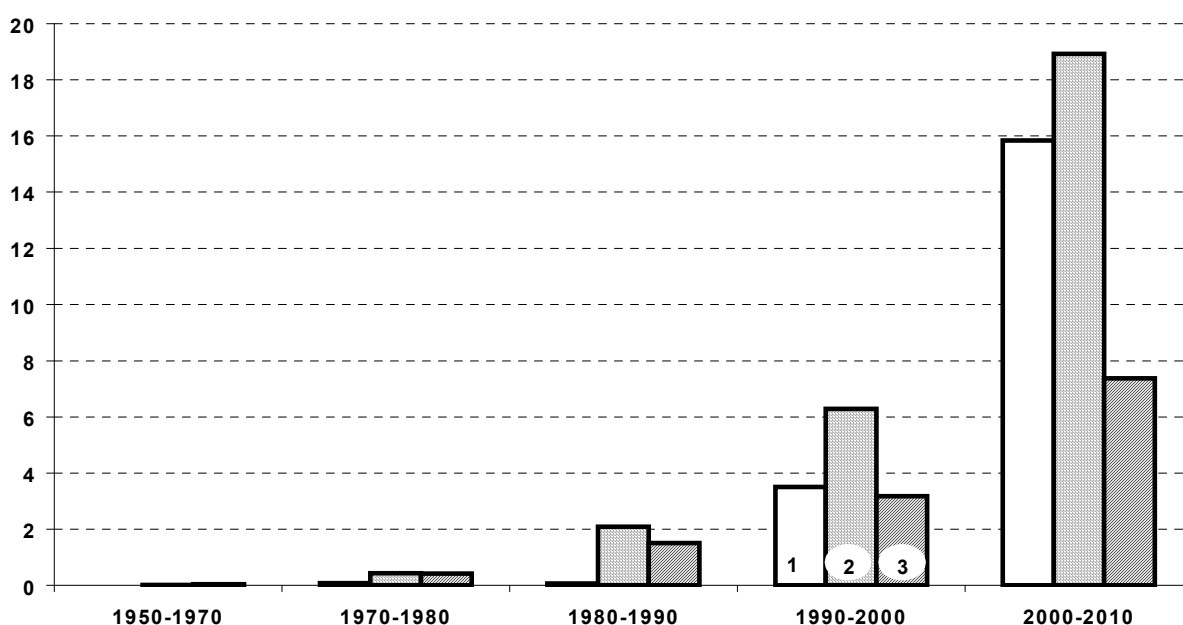


Рис. 1. Исследования стволовых клеток и их взаимодействия с 1950 г.

1- количество работ по эмбриональным СК, 2 – количество работ по взрослым СК, 3 – количество работ по взаимодействию СК.

В 2008 г. авторами [2,3] была выдвинута гипотеза о скоординированной содружественной реакции стволовых клеток организма в ответ на триггеры в соответствии с их уровнем иерархии, что позволяет объединить их в единую систему стволовых клеток (ССК), функция которой в организме – поддержание биологической целостности организма и сохранение генетической информации особи. В 1990 г. Fliedner T.M. [7] употребляет понятие «гемопозитическая стволовая система», однако не как часть целостной стволовой системы организма, а как одна из систем клеточного обновления, к которым относят ткани с интенсивной сменой клеток, такие, как кожа, слизистые и кровь [8]. Потенциал стволовой системы, находя-

щейся над системами клеточного обновления и тканями с медленной сменой клеток, является фундаментом для жизнеобеспечения в постоянно враждебном цитостатическом окружении, начиная от непрерывного ионизирующего излучения и заканчивая эндотоксинами. Стволовая система является не только жизненно важной для процессов репарации в организме, но и является эволюционно сложившимся приспособлением к сохранению генотипа особи, вида.

Теория системы стволовых клеток предполагает общность всех СК организма. Наиболее интересны факты существования единого предшественника для клеток различных тканей, например, адипоцитов, хон-

дрочитов и остеобластов; экспериментально доказано наличие общей нейрогемопозитической стволовой клетки [12], когда нейральные стволовые клетки были способны долгосрочно репопуляризовать костный мозг. При этом, одной нейрогенной стволовой клетки было достаточно для полной реконституции облученного костного мозга [6].

В другом эксперименте, меченые клетки костного мозга были способны дифференцироваться в клетки микроглии, астроциты подкоркового белого вещества, протоплазматические астроциты неокортекса (13).

Самые последние исследования показали, что СК сами производят сигналы, которые влияют на выработку сигналов микроокружения. СК способны «манипулировать» сигналами, которые они получают от клеток микроокружения [11].

Кроме того, плюрипотентные СК могут мигрировать из костного мозга, включаться в дефектные ткани, репрограммироваться, а затем возвращаться в костный мозг [15.] Этот факт заставляет предположить, что освобождение/мобилизация и хоуминг представляют собой последовательные события со своими физиологическими ролями. Потенциал системы стволовых клеток является залогом для жизнеобеспечения организма. Этой системе свойственны возрастные изменения [10], координация активности с нейро-иммунно-эндокринной регуляцией [3].

В онтогенезе можно выделить возрастные периоды функционирования системы стволовых клеток, которые совпадают с возрастной периодизацией человека. Они примерно соответствуют периодам различной активности регенераторного потенциала.

Возрастные особенности функционирования стволовой системы предстоит еще детально исследовать, ввиду наличия противоречий в результатах исследований. Интересна возрастная зависимость частоты возникновения тератом у подростков – 40%, в сравнении со взрослыми – 7% [1]. На регенераторный потенциал (активность стволовых клеток и темпы старения) могут оказывать влияние самые разнообразные факторы – от генетической предрасположенности до влияния окружающей среды и образа жизни. Стволовые клетки являются количественным и морфологическим компонентом реактивно-адаптационного синдрома, а система стволовых клеток обеспечивает согласованность процессов, происходящих с участием стволовых клеток.

Система стволовых клеток, по праву может занимать в организме центральное положение ввиду уникальной пластичности и возможности заменить любую из дифференцированных клеток не только управляющих систем, но и всех остальных. И поскольку СК выступает как хранитель генетической информации особи, не реагируя на внешние стимулы в спящем- неактивном состоянии, уникальная роль

данной системы не вызывает сомнений. При критических состояниях СК способны переноситься в очаг запроса по крови. Причем, СК большей потенциальности активируются только при условии, что пул менее потенциальных СК истощен. Вопрос лишь в поиске адекватных триггеров для «пробуждения» собственных плюрипотентных СК. Почему же не в каждом случае, когда происходит истощение пула и потенциала резидентных стволовых клеток, происходит полная регенерация тканей за счет миграции стволовых плюрипотентных клеток, например из костного мозга?

На это возможно существование многих причин, из которых наиболее существенные:

- снижение интенсивности сигналов с очага повреждения, связанное со старением клеток;
- снижение интенсивности сигналов стареющих клеток стволовой ниши, декодирующих запрос на репарацию и контролирующую функциональную активность стволовых клеток;
- неадекватность функции иммунных клеток первого звена реагирования – лимфоцитов, макрофагов, киллеров;
- возможно, старение самих стволовых клеток;
- блокирование сигнальных молекул помехами (артефактами), циркулирующими в крови, учитывая факт, что именно система крови является тем передаточным звеном, которое доставляет информацию сначала в стволовую нишу, а последняя активирует покоящиеся СК. Любой сигнал, удаляясь от источника, теряется во времени и пространстве. Т.е. в механизме “невключения” резидентных, а затем и плюрипотентных СК может играть роль как слабый сигнал стареющего микроокружения, так и блокировка (или рассеивание) сигнала любыми сторонними артефактами на пути к более удаленным СК;
- снижение потенциала (функции) интегративного комплекса регулирующих систем - иммунной, нервной и эндокринной.

ВЫВОДЫ

Несомненно, изучение взаимодействия взрослых СК требует нестандартных подходов и технически оснащенных лабораторий. Результатом таких изысканий может стать обнаружение сигнальных молекул, которые запускают программу активации эндогенных СК самой различной топографии. Клиническая ценность таких исследований очевидна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнов Л. А. Опухоли брюшинного пространства и брюшной полости у детей/ Дурнов Л. А. , А. Ф. Бухны, В. И. Лебедев.- Москва, “Медицина”, 1972. – 245 с.
2. Пикалюк В.С. Нове в системній анатомії – система стовбурових клітин/ Пикалюк В.С. Шаймарданова Л.Р. - Інформаційний вісник АНВО.- 2008.- №4(60).- С.41-53.
3. Пикалюк В.С. К механизму взаимодействия интегративных систем организма/ Пикалюк В.С. Шаймарданова Л.Р. Таврический медико-биологический

вестник. 2008.- Т.11, №3, ч. 1.- С.173-177.

4. Ana Coutinho. Communication: even stem cells in a dish do it! /Ana Coutinho, Sally Lowell and Austin Smith.- 2006

5. Biao Luo. Molecular study of interactions between hematopoietic stem cells and stromal cells / Biao Luo, Choong Meng-Ling, Amanda Heard et al. // <http://hdl.handle.net/1721.1/4044>

6. Bjornson CR. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo/ Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. – Science, 1999.-283.- P. 534-537.

7. Flidner T.M. The Role of Blood Stem Cells in Hematopoietic Cell Renewal// Stem Cells.- 1998.- Vol. 16.- №6.- P.361-374.

8. Flidner T.M. The stem cell system of hematopoiesis: physiological and pathophysiological concepts/ T.M. Flidner , W.Nothdurft , W. Calvo //Verh Dtsch Ges Pathol.- 1990.-Vol. 74.-P.1-18.

9. Grazia M.S. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation //Grazia Maria Spaggiari, Andrea Capobianco, Stelvio Becchetti// Blood.-February 2006.- Vol. 107.-No. 4.- P. 1484-1490.

10.Gruver A.L. Immunosenescence of ageing/ A.L.Gruver,L.L. Hudson, G.D. Sempowski// The Journal

of Pathology.- 2007.- Volume 211.- Issue 2.- P. 144-156.

11.Jennings M. Xie Lab Characterizes Niche Control of Stem Cell Function/ M. Jennings , L.Roberts// Cell Stem Cell. Jan. 10.- 2008.- www.stowers-institute.org/labs/XieLab.asp.

12.Johansson CB. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system/ Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. - Cell 1999.-96.- P.25-34.

13.Mezey E. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow/ Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. - Science.- 2000.-290.-P.1779-1782.

14.Michaeli Y. The adaptation of a two compartment cell-renewal system to external demands/ Michaeli Y., Zajicek G. , Regev J. - Cell and tissue research.- 1978.-

15.Tavassoli M. Homing of hemopoietic progenitor cells to the marrow./M. Tavassoli, J.J. Minguell // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.-1991.-Vol 196.-P. 367-373.

16.Young H.E. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult, and geriatric donors / Young HE, Steele TA, Bray RA. //Anat Rec. – 2001. – 264. –P. 51-62.