

## Перспективы использования клеток пуповинной крови для терапии негематологических заболеваний

А.В. Берсенёв

Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA

Обзор посвящен поиску новых (негемопоэтических) стволовых и прогениторных клеточных популяций пуповинной крови человека, возможностей их выделения и терапевтического применения. Для удобства обзор разбит на несколько глав, в конце каждой из которых приводится отдельный список литературы.

### Введение

Активный поиск новых стволовых и прогениторных клеточных популяций в пуповинной крови (ПК) человека обусловлен тем, что этот источник рассматривается как альтернатива костному мозгу. В последние годы, подобно изучению «взрослых» стволовых клеток костного мозга, были исследованы различные клеточные популяции, обладающие признаками

«стволовости», в пуповинной крови (ПК) человека. Так, кроме гемопоэтических клеток, были описаны мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки ПК [1, 2] и стенки капилляры [3], CD133<sup>+</sup> популяция [4], эндотелиальные прогениторные клетки [5, 6]. Несколькими группами исследователей было показано наличие плюрипотентной популяции клеток ПК, способной образовывать как мезенхимальные диффероны (остео-, хондро-, адипо- и миобластический) так и экспрессировать нейрональные и гепатоцитарные маркеры *in vitro* и *in vivo* [7–9].

Накопленные знания позволили перейти к экспериментам по изучению терапевтической эффективности различных клеточных популяций ПК на моделях у животных.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Erices A., Conget P., Minguell J.J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br. J. Haematol.* 2000; 109(1): 235–42.
2. Bieback K., Kern S., Kluter H., Eichler H. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004; 22: 625–34.
3. Romanov Y.A., Svintsitskaya V.A., Smirnov V.N. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord. *Stem Cells* 2003; 21(1): 105–10.
4. Gallacher L., Murdoch B., Wu D.M. et al. Isolation and characterization of human CD34(-)Lin(-) and CD34(+)Lin(-) hematopoietic stem cells using cell surface markers AC133 and CD7. *Blood* 2000; 95: 2813–20.
5. Aoki M., Yasutake M., Murohara T. Derivation of functional endothelial

progenitor cells from human umbilical cord blood mononuclear cells isolated by a novel cell filtration device. *Stem Cells* 2004; 22(6): 994–1002.

6. Murohara T., Ikeda H., Duan J. et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J. Clin. Invest.* 2000; 105(11): 1527–36.

7. Goodwin H.S., Bicknese A.R., Chien S.N. et al. Multilineage differentiation activity by cells isolated from umbilical cord blood: expression of bone, fat, and neural markers. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(11): 581–8.

8. Lee O.K., Kuo T.K., Chen W.M. et al. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood* 2004; 103(5): 1669–75.

9. Kogler G., Sensken S., Airey J.A. et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J. Exp. Med.* 2004; 200 (2): 123–35.

## Нейрональная дифференцировка и применение клеток ПК в неврологии

По лечебному потенциалу клеток ПК в экспериментальной неврологии к настоящему времени уже написаны обзоры [19, 20]. Подоплёкой к исследованиям по терапевтической эффективности трансплантации клеток ПК в неврологии послужили работы по выделению и характеристике нейрональных клеток из «стволовых популяций» ПК.

Из различных популяций клеток ПК *in vitro* несколькими группами исследователей были получены все виды нервных клеток. Пионерские работы по получению нейрональных клеток из ПК были выполнены группами Sanchez-Ramos и Buzanska [1–3]. Пластик-адгезивные клетки и CD34<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup> клетки были размножены и подвергнуты дифференцировке под влиянием ретиноевой кислоты (RA) и других факторов роста (EGF, BDNF) [1–4]. Причём ретиноевая кислота выступает в данном случае основным нейроиндуктором [1]. Другие группы исследователей подвергали дифференцировке CD45<sup>-</sup> [5], CD133<sup>+</sup> [6] и мезенхимальные клетки ПК [7, 8].

Исходя из результатов этих исследований, было констатировано, что различные популяции стволовых и прогениторных клеток ПК могут быть подвергнуты дифференцировке *in vitro* во все виды нервных клеток. Это было показано не только исследованием их иммунофенотипа, но и данными по экспрессии генов (мРНК) и характерных транскрипционных факторов [1–8]. Однако наблюдается недостаток экспериментов *in vivo* на различных неврологических моделях, которые могли бы подтвердить функциональную значимость полученных клеток.

Одна из таких работ, демонстрирующая дифференцировку клеток ПК *in vivo*, была выполнена группой Zigova [9]. Пластик-адгезивную мононуклеарную предифференцированную фракцию ПК пересаживали унилатерально в желудочки головного мозга новорожденных крысят без иммуносупрессии. Через месяц после трансплантации было выявлено, что около 20% выживших клеток оказывались в субвентрикулярной зоне и только 2% из них экспрессировали GFAP (маркер микроглии). Миграции клеток, характерной для