

РЕЦЕНЗИЯ

Рецензия на книгу А.Б. Смольянинова, Е.В. Жарова, К.Л. Козлова и Д.А. Кириллова «Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний»

В.С. Сергеев



В рамках серии научно-практических, информационных и дискуссионных материалов «Основы клеточной и генной терапии в клинической практике» в 2005 году вышла книга А.Б. Смольянинова, Е.В. Жарова, К.Л. Козлова и Д.А. Кириллова «Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний». Сердечно-сосудистые заболевания представляют серьезнейшую проблему мирового здравоохранения. Клеточным и генным технологиям придаются исключительные перспективы в борьбе с этими видами патологий. Учитывая острый дефицит публикаций по данной тематике в России, выход нового издания

не мог остаться незамеченным.

Книга имеет небольшой формат и включает 192 страницы, 3 рисунка и 5 таблиц. Основной материал разбит на две части. Первая часть посвящена перспективам клеточной трансплантологии, вторая – генной терапии. В издание также включены словарь генетических терминов и внушительный список «рекомендуемой литературы». В резюме данный труд назван монографией.

ГЛАВА 1. Биологические основы применения стволовых клеток.

В этой главе представлено краткое описание биологии стволовых клеток (СК), изложены основные концепции их возникновения в процессе онтогенеза у млекопитающих. Повествование начинается с определения термина «стволовая клетка» Prosscor D.J. (2004): «это такая клетка, которая делится с образованием двух дочерних клеток, из которых одна остается стволовой клеткой, а другая продуцирует дифференцированное потомство». Отметим, что определение не является оптимальным, так как, помимо асимметричного деления, у СК описаны и другие способы поддержания

собственной популяции и продукции дифференцированного потомства [1].

В этой же главе представлена характеристика основных видов СК мезодермального происхождения – мезенхимальных стволовых клеток, гемопоэтических стволовых клеток, мультипотентных клеток-предшественников взрослых (МАРС), СК и клеток-предшественников пуповинной крови. Отметим, что на протяжении всей книги полностью игнорируются эмбриональные стволовые клетки. Кроме того, в настоящий момент существование МАРС не является общепризнанным, так как ни одна исследовательская группа не смогла выделить данную популяцию СК, согласно опубликованным протоколам C. Verfaillie [2].

Последний раздел главы посвящен вопросу трансдифференцировки. Авторы сразу же подчеркивают, что относительно данного феномена у мировой научной общественности пока еще не сформировалось единого мнения. Приводятся данные исследований, в которых показано, что в целом ряде экспериментальных моделей полученные результаты могут быть объяснены процессом клеточного слияния. Тем не менее, авторы упустили из виду и другие возможные объяснения феномена. Так, например, пластичность клеток костного мозга или пуповинной крови может объясняться гетерогенностью СК и клеток-предшественников либо существованием СК с широкими дифференцировочными потенциальностями [3–6].

ГЛАВА 2. Патофизиологические основы применения стволовых клеток в кардиологии.

В главе изложены такие актуальные проблемы клеточной трансплантологии, как идентификация и подсчет СК, источники СК, виды и иммунологические аспекты трансплантаций.

В первом разделе на примере ГСК приведена краткая характеристика методов идентификации и подсчета СК, в том числе и с помощью методов иммунофенотипирования. Особое внимание уделено маркерам ГСК – CD34 и CD133. К сожалению, авторы не приводят какой-либо информации по другим видам СК.

Далее даны краткие сведения об основных источниках СК, их преимуществах и недостатках. Кроме того, отдельно обсуждаются регенераторные возможности сердца за счет резидентных недифференцированных клеток («стволовые клетки сердца»).

Иммунологические аспекты занимают важнейшее место в клеточной трансплантологии. Приведены ясные оп-

ределения типов аллогенной трансплантации, молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) и HLA-типирования.

В целом, необходимо отметить, что наполнение главы вряд ли соответствует ее названию. Фактически, элементы патофизиологии можно встретить лишь в нескольких небольших разделах, посвященных осложнениям аллогенной трансплантации и участия в репарации миокарда после инфаркта резидентных недифференцированных клеток.

ГЛАВА 3. Теоретические основы клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В первом разделе рассматриваются вопросы регуляции морфогенеза сердца, обсуждается роль некоторых факторов транскрипции. Дано описание концепции модульной организации экспрессии кардиоспецифичных генов. Раздел представлен весьма подробно и сложно даже для квалифицированных специалистов. Остается неясным, какое значение имеет данный материал в клеточной терапии.

Во втором разделе главы приводятся подробное описание экспериментов, посвященных дифференцировке различных популяций СК и клеток-предшественников в кардиомиоциты под воздействием индукторов *in vitro* или в различных экспериментальных условиях *in vivo*. Еще раз отметим, что суждения авторов о данном феномене часто имеют противоречивый характер.

Далее рассматриваются общие представления о методологии исследований по трансплантации клеток. Изложены краткие описания методов идентификации трансплантированных клеток в организме реципиента. Обсуждаются механизмы, которые могут опосредовать благоприятные результаты трансплантаций клеток. Материал, безусловно, не носит исчерпывающего характера, но, тем не менее, представляет значительный интерес для начинающих исследователей.

Особое внимание уделено выбору типа стволовых клеток для кардиомиопластики. Обсуждаются достоинства и недостатки разных видов СК. К сожалению, авторы, фактически не делают каких-либо выводов о предпочтении того или иного клеточного материала при различной патологии.

Часть главы посвящена васкулогенезу *de novo* в сердце. Довольно подробно обсуждены данные по морфогенезу сосудистой сети сердца в эмбриогенезе и у взрослого человека. Описаны основные популяции СК и клеток-предшественников, трансплантация которых может преследовать целью формирование сосудистой сети в ишемизированном миокарде. Авторы делают акцент на возможных преимуществах трансплантации смешанных популяций клеток, часть которых способна претерпевать дифференцировку в кардиомиоциты, а другие – стимулировать формирование сосудистой сети для обеспечения адекватного кровоснабжения.

ГЛАВА 4. Клинические исследования по клеточной трансплантации в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Данная глава посвящена, прежде всего, описанию результатов опубликованных клинических исследований по трансплантации различных популяций СК и клеток-предшественников при патологии сердечно-сосудистой системы. По неясным причинам в описание включены только те исследования, где был получен выраженный терапевтический эффект. Авторы делают акцент на том, что полученные данные не достаточны для суждения о полной безопасности проводимых процедур, особенно в долгосрочной перспективе.

Отдельный раздел посвящен методическим проблемам трансплантации клеток – методам введения клеток, профилактики контаминации клеток патогенной флорой, необходи-

мости индукции дифференцировки клеток в кардиомиогенном направлении перед трансплантацией и др.

ГЛАВА 5. Геном человека и генетика сердечно-сосудистой системы.

В главе приводится краткая характеристика основных механизмов работы генов и факторов, регулирующих транскрипцию. Отдельный раздел посвящен проекту «Геном человека» и его значению для медицины XXI века. Определенный интерес вызывает оптимистичный прогноз Френсиса Коллинза о роли клинической генетики в медицине ближайших 40 лет.

Подробно описаны различные виды моногенных и полигенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Детально рассмотрены конкретные дефекты генов, которые могут стать мишенью генной терапии. Отметим, что к данным заболеваниям отнесены такие серьезные состояния, как артериальная гипертензия и дислипидемии.

ГЛАВА 6. Перспективы применения методов генной терапии в кардиологии.

В главе кратко представлена методология основного инструмента генной терапии – генного трансфера. Описаны проблемы, возникшие у исследователей на заре генной терапии, а также возможные пути их решения. Обсуждаются данные исследований на животных с экспериментальной патологией.

Авторы обращают внимание на очевидную взаимосвязь клеточной трансплантологии и генной инженерии. С помощью методов генной инженерии можно придать трансплантируемым клеткам новые характеристики, что позволит получить более выраженный терапевтический эффект. С другой стороны, такие основополагающие свойства СК как самообновление и продукция дифференцированного потомства, а также способность мигрировать в определенные тканевые ниши, делают их потенциальными кандидатами для доставки и реализации эффектов «лечебных» генов.

По прочтению книги, возникает несколько критических замечаний. Некоторые главы издания являются сложными для понимания читателя. Очень остро ощущается дефицит поясняющих иллюстраций.

Первые три главы, посвященные клеточной трансплантологии, во многом являются переводом соответствующих параграфов знаменитой книги Lanza R. (2004) [7]. Все 3 рисунка перепечатаны именно из этого издания, причем если к первым двум рисункам даны соответствующие ссылки на источник, то третий ошибочно воспринимается как оригинальный.

К сожалению, в тексте встречаются несогласованные предложения, а порой и неверные трактовки некоторых понятий. Так, на стр. 20 указано, что «самовозобновление иначе называют асимметричным делением, при котором хотя бы одна из клеток сохраняет «стволовость» или «плюрипотентность». Под самовозобновлением понимается свойство СК поддерживать собственную популяцию, тогда как асимметричное деление является одним из видов деления. Непонятно, как между этими понятиями можно ставить знак равенства.

На стр. 42: «В многочисленных модельных исследованиях, посвященных экспериментам по трансплантации клеток в сердце животных, установлено, что клетки костного мозга способствуют восстановлению миокарда после острой ишемической кардиомиопатии. Эти работы различаются выбором донорских клеток (фетальные и неонатальные кардиомиоциты, стволовые клетки костного мозга или даже дифференцированные миогенные клетки)». В первом предложении речь идет об успешных опытах по трансплантации клеток костного мозга, во втором предложении, которое по логике

должно вытекать из первого, авторы расширяют круг трансплантированных клеток до кардиомиоцитов и дифференцированных миогенных клеток.

Стр. 36: «Антигены HLA-A, HLA-B, HLA-C представляют собой одноцепочечные молекулы, которые прикрепляются к поверхности клетки с помощью другой молекулы, известной как $\beta 2$ -микроглобулин». Общеизвестно, что прикрепление HLA-A, HLA-B и HLA-C к цитоплазматической мембране осуществляется за счет трансмембранного сегмента данных молекул, тогда как $\beta 2$ -микроглобулин ассоциируется с одним из внеклеточных доменов ($\alpha 3$). Однако, следует отметить, что подобные казусы являются скорее исключением.

На первых страницах издания авторы поместили список употребляемых сокращений. Остается непонятным, почему некоторые сокращения даны на английском языке, когда имеются общепринятые русские обозначения (G-CSF – Г-КСФ, MSC – МСК, GM-CSF – ГМ-КСФ). В иллюстрациях употреблена целая группа англоязычных сокращений, которым не даны какие-либо пояснения в списке (чтобы понять, что MPP обозначает multipotential progenitor, нам пришлось

обратиться к оригиналу рисунка в руководстве Lanza R.). Наконец, серьезные проблемы у неподготовленного читателя могут возникнуть с аббревиатурой MHC – в тексте данное сокращение употребляется и как главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex) и как тяжелая цепь миозина (myosin heavy chain).

Вышеперечисленные критические замечания не умаляют достоинств данного издания. Впервые в одной книге изложены основные понятия клеточной трансплантологии и генной инженерии, подробно обсужден феномен трансдифференцировки, рассмотрены перспективы и основные достижения клеточной трансплантологии и генной инженерии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Разумеется, издание нельзя назвать монографией, поскольку полностью отсутствуют какие-либо данные собственных исследований, имеется только анализ результатов цитированных публикаций. Тем не менее, книга, несомненно, представляет значительной интерес для широкой категории врачей и начинающих исследователей, которые имеют ограниченный доступ к англоязычной литературе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Morrison S., Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 2006; 441: 1068–74.
2. Giles J. The trouble with replication. *Nature* 2006; 442 (7101): 344–7.
3. McGuckin C., Forraz N., Baradez M. et al. Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood. *Cell. Prolif.* 2005; 38: 245–55.
4. Ratajczak M., Kucia M., Reza R. et al. Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells 'hide out' in the bone marrow. *Leukemia* 2004; 18: 29–40.

5. Kucia M., Halasa M., Wysoczynski M. et al. Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4⁺SSEA-4⁻Oct-4⁺ very small embryonic-like cells purified from human cord blood – preliminary report. *Leukemia*. Advance online publication 30 november 2006.

6. Kucia M., Reza R., Campbell F. et al. A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4⁺ stem cells identified in adult bone marrow. *Leukemia* 2006; 20: 857–69.

7. *Handbook of Stem Cells*. Lanza R., Gearhart J., Hogan D. et al., editors. Elsevier Academic Press 2004.