

и восстанавливать функцию периферических нейронов. В работе не был указан определённый фактор, индуцирующий трансдифференцировку ММСК в клетки-подобные шванновским, использовался коктейль факторов роста и добавок. Кроме того, согласно «карте маркёров» клетки после

культивирования можно лишь назвать «подобные миелин-продуцирующим». Исходя из результатов работы можно предположить, что предложенная технология найдёт дальнейшее развитие и применение в терапии демиелинизирующих нейродегенеративных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Akiyama Y., Radtke C., Kocsis J.D. Remyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells. *J. Neurosci* 2002; 22: 6623–30.
2. Berger P., Sirkowski E.E., Scherer S., Suter U. Expression analysis of the N-Myc downstream-regulated gene 1 indicates that myelinating Schwann cells are the primary disease target in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Neurobiol. Dis.* 2004; 17: 290–9.
3. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P.G. Bone marrow stromal

- cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001; 19: 180–92.
4. Brustle O., Jones K.N., Learish R.D. et al. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 1999; 285: 754–6.
 5. Fansa H., Keilhoff G. A comparison of different biogenic matrices seeded with cultured Schwann cells for bridging peripheral nerve defects. *Neurol. Res.* 2004; 26: 167–73.
 6. Fansa H., Keilhoff G., Wolf G., Schneider W. Tissue engineering of peripheral nerves: a comparison of venous and acellular muscle grafts with cultured Schwann cells. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 107: 485–94.

Подготовила А.С. Григорян
по материалам *Eur. J. Cell. Biol.* 2006; 85: 11–24

К вопросу о происхождении фибробласта и его места в фибробластическом диффероне

Фибробласты (от лат. *fibra* – волокно и греч. *blastos* – росток) – наиболее распространённые и функционально значимые клетки рыхлой соединительной ткани, относящиеся по классическим представлениям к линии механоцитов и присутствующие в строме (соединительнотканном «каркасе») всех без исключения органов. Источником развития фибробластов в эмбриогенезе в основном является мезенхима, однако, не все фибробласты имеют мезенхимальное происхождение – так, например, фибробласты области головы и шеи развиваются из клеток нервного гребня, то есть имеют эктодермальный источник. Однако более детально вопрос о происхождении этого типа клеток и их потенциальных возможностях дифференцировки в другие клеточные типы до сих пор не изучен.

После рождения, фибробласты представляют собой сложную систему (дифферон) клеток, различающихся по степени дифференцировки, морфологическим и функциональным характеристикам. Помимо собственно фибробластов в дифферон входят адипоциты, фиброкласты, фиброциты (представляющие собой конечную стадию дифференцировки фибробластов), миофибробласты, являющиеся т. н. активированной формой фибробластов, и некоторые другие клетки, родственность которых с фибробластами остаётся спорной (например, периваскулярные клетки) [1].

Считается, что новые фибробласты образуются в соединительной ткани за счёт пролиферации резидентных тканевых фибробластов, часто называемых «незрелыми фибробластами» или менее удачным термином «мезенхимальные фибробласты» [1]. Однако в последнее время появляются сообщения о том, что фибробласты могут также иметь костномозговое происхождение. Это было продемонстрировано в исследованиях патогенеза фиброза почек [2], фиброза лёгких [3], заживления ран [4, 5] и формирования опухолей [6–8]. Но несмотря на то, что эти работы уверенно указывают на костномозговое происхождение фибробластов, остаётся неясным, какая именно клетка в пределах костного мозга даёт

начало клеткам фибробластической линии. Поскольку мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) характеризуются высокой способностью к адгезии и возможностью дифференцировки в различные клетки мезенхимальной природы, эта популяция костного мозга предполагалась как потенциальный источник фибробластов в эмбриональном развитии.

Недавние работы исследователей из Medical University of South Carolina (USA), указывают на то, что фибробласты могут происходить из гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) костного мозга [9,10]. Ранее группа продемонстрировала, что мезангиальные клетки почек [9], а также микроглиальные и периваскулярные клетки головного мозга [10], считающиеся специализированными тканевыми типами фибробластов, происходят из ГСК. В работах, опубликованных в журнале *Experimental Hematology*, исследователи подтверждают свою гипотезу о гемопоэтическом происхождении фибробластов.

Аналогично морфологии нормальных тканей, фибробласты являются самым распространённым клеточным элементом стромы солидных опухолей, где они продуцируют структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, необходимого для развития опухоли. LaRue изучила способность ГСК дифференцироваться в матрикс-продуцирующие фибробласты в строме опухоли. Для этого предварительно летально облучённым мышам проводилась трансплантация клон клеток, полученных из одной ГСК, меченной зелёным флуоресцентным белком (EGFP). Эти клетки характеризовались экспрессией молекул Sca-1 и C-kit, а также отсутствием маркера стволовых клеток крови CD34. Каждый клон содержал не более 20 клеток. Затем мышам, демонстрировавшим высокий энграфтинг EGFP⁺ клеток (более 50%), после восстановления гемопоэза подкожно вводились опухолевые клетки меланомы или лёгочной карциномы Льюиса, после чего был проанализирован клеточный состав развившихся у животных опухолей.

Меченые клетки, в большом количестве обнаруженные в строме опухолей, демонстрировали морфологию, характерную для фибробластов. В этих клетках идентифицировали характерный для фибробластов маркер – проколлаген-I. Процент образовавшихся из ГСК фибробластов в среднем составлял 8,3%. Фибробласты стромы, имевшие иное происхождение, не отличались от меченых ни морфологически, ни экспрессией коллагена-I. Оказалось, что некоторая часть меченых клеток экспрессирует также мышечный актин (α -SMA), то есть ГСК могут давать начало не только фибробластам, но и их активированной форме – миофибробластам.

Помимо этого, среди EGFP⁺ клеток были обнаружены клетки, обладавшие нехарактерной для фибробластов морфологией, которые были тесно ассоциированы с кровеносными сосудами. С помощью антител к CD31 (маркеру эндотелиальных клеток сосудов) был определён высокий уровень экспрессии CD31 в областях опухоли с большим количеством этих клеток. Исследователи решили проверить, действительно ли EGFP⁺ клетки экспрессируют CD31. На снимках с большим увеличением оказалось, что EGFP⁺ клетки, плотно прилегающие к стенке сосуда, демонстрировали характеристики периваскулярных клеток стромы, хотя они не экспрессировали ни α -SMA, ни NG2 – характерных молекул перицитов. Авторы отнесли эти клетки к особым фибробластоподобным перицитам.

Чтобы исключить возможность слияния EGFP⁺ клеток с соматическими, авторы прибегли к трансгендерной трансплантации: раковые клетки от самок пересаживались самцам, а затем анализировались на наличие Y-хромосомы. Однако в

строме опухолей не было обнаружено EGFP⁺ клеток с Y-хромосомой, что указывает на собственную пластичность ГСК.

Исследование *in vitro* этой же лаборатории продемонстрировало, что фибробласты и фиброциты могут быть выделены в культуре EGFP-меченых клеток костного мозга и периферической крови соответственно. Эти клетки происходили от одной Lin⁻/Sca-1⁺/c-kit⁺/CD34⁻ ГСК, клон которой был пересажен в летально-облучённых мышей [11]. Таким образом, гипотеза происхождения фибробластов из ГСК нашла своё подтверждение в нескольких экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Также работа LaRue предлагает новые стратегии терапии рака, направленной на конкретные клетки и их предшественники, участвующие в накоплении опухолями злокачественных признаков.

Тем не менее остаётся неясным, какие именно клетки дают начало фибробластам в эмбриогенезе, а также при потере этих клеток в результате повреждений. Так, например, некоторые исследователи предполагают наличие общего предшественника у мезенхимальных и гемопоэтических клеток костного мозга. В этом случае остаются неясными стадии дифференцировки, которые проходят формирующиеся фибробласты. Остаётся несомненным лишь то, что фибробластический дифферон, включающий в себя большое разнообразие морфологически и функционально различных стромальных клеток, играет важнейшую роль практически во всех тканевых процессах. Требуются дальнейшие исследования, чтобы определить взаимосвязь между отдельными клетками, входящими в дифферон, и место в нём собственно фибробласта.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб.: Сотис, 2002; 286–91.
2. Iwano M., Plieth D., Danoff T.M. et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 341–50.
3. Hashimoto N., Jin H., Liu T. et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 243–52.
4. Direkze N.C., Forbes S.J., Brittan M. et al. Multiple organ engraftment by bone-marrow-derived myofibroblasts and fibroblasts in bone marrow-transplanted mice. *Stem Cells* 2003; 21: 514–20.
5. Ishii G., Sangai T., Sugiyama K. et al. In vivo characterization of bone marrow-derived fibroblasts recruited into fibrotic lesions. *Stem Cells* 2005; 23: 699–706.
6. Ishii G., Sangai T., Oda T. et al. Bone-marrow-derived myofibroblasts contribute to the cancer-induced stromal reaction. *Biochem. Biophys. Res.*

Commun. 2003; 309: 232–40.

7. Rajantie I., Ilmonen M., Alminaitte A. et al. Adult bone marrow-derived cells recruited during angiogenesis comprise precursors for periendothelial vascular mural cells. *Blood* 2004; 104: 2084–6.
8. Direkze N.C., Hodivala-Dilke K., Jeffery R. et al. Bone marrow contribution to tumor-associated myofibroblasts and fibroblasts. *Cancer Res.* 2004; 64: 8492–5.
9. Masuya M., Drake C.J., Fleming P.A. et al. Hematopoietic origin of glomerular mesangial cells. *Blood* 2003; 101: 2215–8.
10. Hess D.C., Abe T., Hill W.D. et al. Hematopoietic origin of microglial and perivascular cells in brain. *Exp. Neurol.* 2004; 186: 134–44.
11. Ebinara Y., Masuya M., LaRue A.C. et al. Hematopoietic origins of fibroblasts: II. In vitro studies of fibroblasts, CFU-F, and fibrocytes. *Exp. Hematol.* 2006; 34: 219–29.

Подготовила А.С. Григорян
по материалам *Exp. Hematol.* 2006; 34: 219–29