

УДК: 616-092.11

Применение клеточных технологий для лечения вирусных заболеваний

Печерский А.В., Печерский В.И., Асеев М.В., Дробленков А.В., Семиглазов В.Ф.

Обзор посвящён актуальной теме — применению клеточных технологий для лечения вирусных заболеваний, в частности для лечения СПИДа.

Ключевые слова: плюрипотентные стволовые клетки, регенерация, СПИД

Application of cellular technologies for treatment of viral diseases

Pechersky A.V., Pechersky V.I., Aseev M.V., Droblenkov A.V., Semiglazov V.F.

The review is devoted to a hot topic - application of cellular technologies for treatment of viral diseases, in particular for treatment of AIDS.

Key words: stem cells, regeneration, AIDS

Формирование и регенерация тканей, осуществляемые путём миграции клеток, широко распространены в природе, включая различные этапы онтогенеза человека, и представляют собой более сложный механизм по сравнению с делением и удержанием в эпителиальном слое потомков клеток-основательниц. Ряд хемоаттрактантов, являющихся молекулами МНС I класса и обладающих ткане- и клеточноспецифичными свойствами, обеспечивают направленную миграцию стволовых клеток в строго определённые ткани, например, по данным I. Roitt, et al. (2000), в тимус [6]. Направленная миграция плюрипотентных стволовых клеток невозможна без образования специфических хеморецепторов. Их появлению должны предшествовать ряд промежуточных этапов. Первоначально необходимо связывание и доставка антигенов в лимфатические узлы или иные лимфоидные органы антигенпредставляющими клетками [3].

Активация плюрипотентных стволовых клеток с образованием комплементарных рецепторов осуществляется через посредничество антигенпредставляющих клеток. Вероятность встречи Т-хелперов и плюрипотентных стволовых клеток (при их постоянной циркуляции через вторичные лимфоидные органы) с антигенпредставляющими клетками значительно выше, по сравнению с возможностью возникновения контакта между ними самими. По аналогии с процессом активации цитотоксических Т-клеток, следующим этапом является оказание Т-хелперами (через Т-клеточный рецептор и молекулу МНС II класса с презентуемым антигеном при участии вспомогательных молекул и интерферона- γ) активирующего действия на антигенпредставляющие клетки. Активированные антигенпредставляющие клетки через молекулу МНС II класса с антигеном (по аналогии с взаимодействием с Т-клеточным рецептором цитотоксической Т-клетки) получают возможность связаться с рецепторами плюрипотентных стволовых клеток с последующим образованием тканеспецифических рецепторов на их поверхности. Появление тканеспецифических «хоминг-рецепторов» определяет пути миграции лимфоцитов [4] и стволовых клеток к местам воспаления, включая места гибели старых клеток. Т-супрессоры (T_s) могут регулировать данные процессы. Таким образом, плюрипотентные стволовые клетки являются универсальным механизмом регенерации, сформированным в процессе эволюции [3].

Участие плюрипотентных стволовых клеток и возможное посредничество антигенпредставляющих клеток, Т-хелперов/Т-супрессоров в комплексе с молекулами МНС I класса/II класса позволяют предполагать, что именно иммунная система ответственна за регенерацию тканей организма. Значительное преобладание аутоантигенов (99 %) среди пептидов, представляемых молекулами МНС II класса, а также существенное преобладание субпопуляции $CD4^+$ -лимфоцитов (хелперов) над $CD8^+$ -киллерами в крови и в лимфе показывает, что участие в процессах регенерации является важнейшей (а может быть и ведущей) функцией иммунной системы [3].

Эпителиальные клетки тимуса составляют микроокружение развивающихся тимоцитов и служат источниками сигналов, генерируемых при прямых клеточных контактах. В основе этих контактов лежит взаимодействие молекул МНС II класса эпителиальных клеток и рецепторов Т-клеток, а также участие вспомогательных молекул [4]. В процессе данных контактов клетки микроокружения тимуса передают Т-лимфоцитам информацию об антигенах собственных тканей, а также, по-видимому, формируют у них тип ответных реакций на презентуемые антигены. Последнее имеет большое значение при отличии антигенов пораженной вирусом клетки или чужеродной ткани (с активацией в большей степени Т-киллеров) от аутоантигенов по-

гибших старых клеток (с последующей активацией плюрипотентных стволовых клеток с образованием у них тканеспецифичных рецепторов для направленной миграции и восстановления тканей) [3].

Постоянное обновление собственных клеток тимуса за счёт стволовых клеток с последующей передачей информации от новообразованных клеток микроокружения тимуса Т-лимфоцитам и их последующая селекция позволяет постоянно обновлять данные о собственных антигенах у Т-лимфоцитов. Ввиду эволюции генома — его постепенного усложнения и совершенствования вследствие разнообразных генетических рекомбинаций [5] (и, соответственно, изменений в составе аутоантигенов), данный механизм обеспечивает на протяжении онтогенеза соответствующие синхронные изменения иммунной системы, а также позволяет сохранить единство происходящих изменений для большинства тканей организма (за счёт их одновременного обновления клетками с новыми характеристиками) [3].

При трансплантации аллогенных плюрипотентных стволовых клеток, образующих колонии в костном мозге, эпителиальные клетки микроокружения тимуса будут формироваться, в том числе, и из трансплантируемых клеток. Соответственно, в процессе обучения Т-лимфоциты дополнительно начнут воспринимать в качестве «своих» антигены донора. Данная закономерность, по-видимому, определяет развитие иммунологической толерантности, развивающейся по данным ряда авторов, при трансплантации тканей или органов после предварительного переливании крови (или трансплантации плюрипотентных стволовых клеток/костного мозга) от единого донора, а также после предварительной трансплантации клеток зародыша в эксперименте [5].

Трансплантация стволовых клеток костного мозга приводит к формированию химерной особи. Данная особь, в частности, будет обладать плюрипотентными стволовыми клетками с двумя различными генотипами. Последующая миграция стволовых клеток двух видов в тимус и обновление его собственных клеток микроокружения приведёт к формированию Т-лимфоцитов, воспринимающих антигены собственного организма и антигены донора как «свои». Отсутствие реакции отторжения у пациентов с лейкозом через год после кондиционирования и трансплантации стволовых клеток периферической крови на клетки буккального эпителия, имевшие в 50 % — 100 % случаев генотип донора, подтверждает данное заключение. Теоретически, химерному реципиенту могут быть пересажены от исходного донора любые ткани или органы без риска последующего отторжения [3].

Возрастная инволюция тимуса сопровождается снижением его массы, а также замещением эпителиального компартмента соединительной тканью и производными фибробластов — адипоцитами. После 50—60 лет отмечается снижение количества в крови и в органах Т-клеток (в большей степени Т-хелперов). Возрастное снижение Т-хелперов может негативно отразиться на формировании тканеспецифичных рецепторов плюрипотентных стволовых клеток и, соответственно, на процессе регенерации. Среди популяций тимоцитов наиболее сильно убывает численность незрелых кортикальных $CD4^+CD8^+$. Тем не менее, в тимус продолжают постоянно поступать костномозговые предшественники, и из тимуса продолжают эмигрировать зрелые Т-клетки, хотя интенсивность этого процесса снижается. Возрастное снижение плюрипотентных стволовых клеток негативно сказывается не только на заселении тимуса лимфоидными элементами, но и на поддержании нормального функционального состояния эпителия тимуса — на формировании эпителиального ретикулума и кортико-медуллярной структуры тимуса [4].

Избирательное поражение Т-хелперов при СПИДе препятствует образованию специфических рецепторов у плюрипотентных стволовых клеток. Информация антиген-представляющих клеток, несущих комплекс антиген (в том числе пептиды погибших клеток) — молекула МНС II класса не считывается и не преобразуется в соответствующий рецептор плюрипотентных стволовых клеток к хемоаттрактанту, представленному компонентами молекул МНС I класса. Вероятно, в данных условиях большая часть плюрипотентных стволовых клеток, не имея тканеспецифичных рецепторов, остаётся невостребованной и в последующем погибает. Аналогично лицам старших возрастных групп у больных СПИДом нарушается процесс пополнения клеточного состава камбиальных зон, что вносит дополнительный негативный вклад в развитие истощения, деменции и опухолей. Развитие опухолей у больных СПИДом, как и у людей старших возрастных групп, обусловлено повышенной паракринной продукцией клеточных ростовых факторов, образующихся для стимуляции деления клеток обеднённых камбиальных зон в целях замещения погибших старых клеток. Поскольку даже при повышенной стимуляции обеднённые камбиальные зоны большинства тканей не способны обеспечить адекватную замену погибших старых клеток, то уровни клеточных ростовых факторов остаются постоянно высокими. Длительная интенсивная стимуляция митотической активности приводит к развитию канцерогенеза [2, 3].

Потенциальная возможность обновления эпителиальных клеток тимуса (осуществляющих обучение Т-лимфоцитов) трансплантированными аллогенными стволовыми клетками с последующим восприятием их тканеспецифичных антигенов иммунной системой реципиента как «своё», открывает возможности осуществления трансплантации аллогенных плюрипотентных стволовых клеток. После трансплантации плюрипотентные стволовые клетки образуют свой пул, который принимает участие в обновлении подавляющего числа тканей организма. Индивидуум станет химерой. Трансплантация аллогенных стволовых клеток является наиболее перспективным способом поддержания нормальной численности пула плюрипотентных стволовых клеток у лиц старших возрастных групп, а также позволяет переносить отдельные признаки от одних людей к другим. Перспективным способом лечения больных с различными наследственными заболеваниями, включая синдром Вернера, могла бы стать трансплантация им костного мозга или стволовых клеток периферической крови от здоровых доноров одного с реципиентами пола, имеющих одинаковую с ними группу крови [3].

Тропность возбудителей инфекционных болезней в значительной степени определяется наличием у клеток-мишеней соответствующих рецепторов. Мутации данных рецепторов, наблюдающиеся у определённой части популяции, определяют устойчивость к инфицированию. Так, мутация гена, кодирующего рецептор CCR5, обозначаемая как $\Delta 32$, приводит у гомозигот к устойчивости к инфицированию вирусом иммунодефицита человека (HIV). Мутантный аллель CCR5 $\Delta 32$ у лиц европеоидной расы встречается в 12 % — 18 % в гетерозиготном состоянии и в 1 % в гомозиготном состоянии [1]. Трансплантация плюрипотентных стволовых клеток от устойчивых к инфицированию лиц больным людям приведёт к появлению у них клеток и тканей, невосприимчивых к соответствующему возбудителю [3]. Описанная закономерность позволила впервые в мире получить элиминацию вируса иммунодефицита человека у так называемого «берлинского пациента» — у больного лейкозом и СПИДом, которому осенью 2008 года после дополнительного курса химиотерапии была произведена трансплантация костного мозга от донора с мутантным аллелем CCR5 $\Delta 32$.

Для трансплантации плюрипотентных стволовых клеток может использоваться донорские костный мозг или стволовые клетки периферической крови одной группы крови и пола с реципиентом. Для коррекции возрастных изменений имеет значение разница в возрасте между донором и реципиентом. Забор материала производится у молодых доноров 18—20 лет [3].

Таким образом, применение аллогенных стволовых клеток от доноров с естественной резистентностью к ряду вирусов, вызывающих СПИД, гепатиты и другие заболевания, способно в ближайшее время существенно повысить эффективность лечения таких больных. Данное направление имеет большую научную и практическую значимость.

Литература

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ инфекция // Элиста: АПП «Джангар», 2006. — 224 с.
2. Льюин Б., Кассимерис Л., Лингаппа В.П., Плоппер Д. Клетки // М.: Бинном, 2011. — 951 с.
3. Печерский А.В., Печерский В.И., Асеев М.В., Дробленков А.В., Семиглазов В.Ф. Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством плюрипотентных стволовых клеток // Цитология. 2008. Т.50, №6. — С. 511—520.
3. Ярилин А.А. Основы иммунологии // М.: Медицина, 1999. — 608 с.
5. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D. Molecular biology of the cell // Moscow: Mir, 1994. — (1) 517 p., (2) 539 p., (3) 504 p.
6. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology // Moscow: Mir, 2000. — 582 p.

Literature

1. Belozеров E.S., Bulankov Yu. I. HIV infection // Elista: APP "Dzhangar", 2006. — 224 p.
2. Lewin B., Cassimeris L., Lingappa V.R., Plopper G. Cells. // Moscow: Bonom, 2011. — 951 p.
3. Pechersky A.V., Pechersky V.I., Aseev M.V., Droblenkov A.V., Semiglazov V.F. Several aspects of the regeneration process conducted by means multipotent stem cells // J. Tsitologiya. 2008. V. 50, Is.6. — P. 511 — 520.
4. Yarilin A.A. Foundations of Immunology // Moscow: Medicina, 1999. - 608 p.
5. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D. Molecular biology of the cell // Moscow: Mir, 1994. — (1) 517 p., (2) 539 p., (3) 504 p.
6. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology // Moscow: Mir, 2000. — 582 p.