

## I ЕЖЕГОДНЫЙ МИРОВОЙ КОНГРЕСС ПО РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ И СТВОЛОВЫМ КЛЕТКАМ (2–4 ДЕКАБРЯ 2008 г., г. ФОШАН, КНР)

I Ежегодный мировой конгресс по регенеративной медицине и стволовым клеткам состоялся 2–4 декабря 2008 г. в г. Фошан (близ г. Гуаньджоу, Guangzhou), Китай. Программа Симпозиума была представлена 15 пленарными заседаниями и двумя постерными сессиями, в ходе которых были прочитаны доклады о результатах фундаментальных и доклинических исследований с использованием различных типов эмбриональных и тканеспецифических стволовых клеток при разработке перспективных технологий для регенеративной медицины. В конгрессе приняли участие ученые и клиницисты из 27 стран Европы, Азии, Северной Америки и Австралии.

Тематика Конгресса в большей степени касалась прикладных аспектов использования стволовых клеток в медицине, большое внимание было уделено также стволовым клеткам взрослого организма, главным образом, мезенхимным. В настоящее время значительно расширился список источников мезенхимных клеток человека, включающий помимо традиционных костный мозг и жировую ткань, а также менструальную кровь (Allickson J.G., Cryo-Cell International, USA), периферическую кровь (He Q. et al., University of Hong Kong, N.P. China; Grigler L. et al., NIH, USA) и пульпу зубов (Cheung H.S., University of Miami, USA; Cerruti H.F. et al., Clinic and Center of Odontology Research, Brazil).

Для управления дифференцировкой мезенхимных клеток используются два подхода – формирование ниши, имитирующей межклеточные условия *in vivo*, и использование транскрипционных факторов. Обзорные доклады Ma P.X. (University of Michigan, USA) и Sun W. с соавторами (Drexel University, USA) были посвящены перспективе создания синтетических или природных материалов с коротким временем биодеградации для построения трехмерного аналога внеклеточного скэфолда (extracellular scaffolds). Так, в докладе Detsch R. (University of Bayreuth, Germany) были приведены примеры успешного применения скэфолда на основе кальций-фосфатных комплексов для формирования костной ткани из мезенхимных клеток в условиях *in vitro*. Перспективы использования биодеградирующихся материалов (фибробин шелкопряда, хитизан – дериват хитина, гиалуроновая кислота, крахмал) в качестве поддерживающих сред при культивировании и дифференцировке стволовых клеток различного рода изложены в докладах Migliaresi C. (University of Trento, Italy) и Wang M. (University of Hong Kong, N.P.China). В сообщении Motta A. (University of Trento, Italy) показаны преимущества фиброиновых губок в качестве поддерживающей среды, поскольку они хорошо васкулизируются и в них раздельно протекают процессы дифференцировки остео- и хондробластов. В сообщении Wing-yuk J. (University of Hong Kong, N.P.China) и Xiao Y. (Queensland University of Technology, Australia) приведены данные об успешной репарации дефектов кости до 6 см длиной с использованием технологии выращивания мезенхимных клеток костного мозга

на полилактидном скэфолде. Интересные результаты представляют доклады Zreiqat H. с соавторами (University of Sydney, Australia) и Wei X. и Hu Y. (Shantou University, China), в которых изложены достижения по использованию материалов на основе кремниево-кальциевых соединений ( $\text{CaSiO}_3$ ) и полимеров (полигидроалканатов), обладающих порис-тостью и хорошими адгезивными свойствами, для оптимизации дифференцировки мезенхимных клеток человека в остеокласты и эндотелиальные клетки. Как следует из доклада Yuge L. (Hiroshima University, Japan), в условиях микрогравитации стволовые клетки (мезенхимные, гемопоэтические, эмбриональные стволовые) сохраняют высокие пролиферативные и плюрипотентные свойства. Для реализации такого подхода сконструирован специальный прибор 3D-clinostat, а сама методика защищена множеством патентов. В настоящее время проектируются биореакторы на основе керамических скэфолдов для получения больших клеточных масс, чтобы создавать, например, костнохрящевых транспланты (Poertner R., Hamburg University of Technology, Germany) для дальнейшего клинического использования.

Симпозиум “Новые 2D- и 3D-технологии в регенеративной медицине” (“New 2D to 3D tissue cultures tech in regenerative medicine”) был посвящен проблемам управляемой дифференцировки *in vitro* мезенхимных клеток в различные типы клеток, включая нейральные (Yiwu D., Ruxiang X., Beijing Military General Hospital, N.R.China), кардиомиоциты (Singla D.K., University of Central Florida, USA; Shum-Tim D., McGill University Health Center, Canada) и гепатоциты (Mukhopadhyaya A., National Institute of Immunology, India).

Несмотря на значительный прогресс в лабораторных исследованиях мезенхимных клеток, не было представлено работ по клиническому их применению. Несомненно, представляя интерес доклинические и клинические эксперименты по клеточной терапии с использованием потенциала мезенхимных клеток.

Хотя возможность применения различных стволовых клеток взрослого организма, таких как мезенхимные стволовые, имеет значительное преимущество, однако применение их в клинике осложняется ограниченной способностью к пролиферации и дифференцировке в культуре, поэтому особого внимания заслуживают работы, в которых в качестве источника предлагается использовать эмбриональные стволовые (ЭС) клетки. Так, в докладе Hasegawa K. (Kyoto Medical Center, Japan) был описан успешный опыт по дифференцировке ЭС-клеток и индуцированных плюрипотентных стволовых (ИПС) клеток в кардиомиоциты при помощи ингибитора гистоновой деацетилазы трихостатина А. В работе Sone M. (Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan) был описан метод получения предшественников эндотелиоцитов из ЭС- и ИПС-клеток. Показано, что введение таких клеток мышам с ишемией приводит к образованию

сосудов и в целом улучшает кровоснабжение поврежденного участка тканей.

На Конференции обсуждались проблемы стабильности генома ЭС-клеток человека и опасность неконтролируемого роста производных ЭС-клеток при трансплантации. Так, в своем докладе Hampl A. (Institute of Experimental Medicine, Czech Republic) говорил о том, что, хотя ЭС-клетки, по-видимому, обладают защитным механизмом, поддерживающим ДНК в неизменном виде, селекция в условиях культивирования клеток *in vitro* может создать условия для возникновения различного рода генетических aberrаций.

В докладе Гордеевой О.Ф. (Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН) были представлены результаты исследований механизмов дифференцировки линий плюрипотентных стволовых клеток мыши и человека в различных условиях культивирования *in vitro*, а также после трансплантации их в организм иммунодефицитных животных. Было показано, что, несмотря на использование различных факторов-индукторов, дифференцировка плюрипотентных клеток *in vitro* тем не менее остается неполной, с сохранением субпопуляции недифференцированных клеток, минимальные количества которых в гетерогенных культурах могут служить источниками развития тератом после трансплантации донорам. В сообщении Гордеевой были приведены результаты собственных исследований по изучению регуляции клеточного цикла плюрипотентных и раковых клеток и эффектов различных цитостатиков. Отдельное внимание было уделено вопросам разработки технологий оценки безопасности применения плюрипотентных клеток в регенеративной медицине.

В рамках Конференции обсуждались вопросы генетической регуляции плюрипотентного состояния ЭС-клеток. В докладе Wang Z. (Harvard Medical School, USA) были представлены новые данные о функции одного из ключевых компонентов хроматинре моделирующего комплекса SWI/SNF—BAF250a. Указанный комплекс играет важную роль в регуляции транскрипции генов *Oct4* и *Sox2* в ЭС-клетках, а также, по-видимому, участвует в репрограммировании генома, меняя состояние хроматина и доступность его для транскрипционных факторов. В настоящее время активно ведутся поиски химических соединений, которые могли бы использоваться

для индукции плюрипотентности в соматических клетках. На Конференции был представлен доклад Khilan J.S. (University of Pittsburgh, USA), в котором в качестве такого соединения предлагается применять витамин А (ретинол). Было показано, что ретинол увеличивает экспрессию гена *Nanog* (одного из ключевых “генов плюрипотентности”) через сигнальный путь PI3-киназы. Об эффектах трансформирующего фактора роста TGFβ1 на дифференцировку ЭС-клеток человека говорилось в докладе Yang Z. (National University of Singapore, Singapore). Было показано, что TGFβ1 может подавлять ранние этапы дифференцировки ЭС-клеток в хондробласты, однако является необходимым на более поздних этапах дифференцировки.

В рамках Симпозиума по достижениям в области биологии стволовых клеток мы представили на Конгрессе две работы, посвященные анализу механизмов репрограммирования генома в гибридных клетках, образующихся при слиянии соматических и ЭС-клеток. Анализ ранних этапов репрограммирования (4–48 ч после слияния) показал, что уже на стадии гетерокарiona все гибридные клетки имеют либо фибробластный, либо ЭС-подобный фенотип. Таким образом, при слиянии ЭС-клеток и фибробластов основные события репрограммирования происходят, по-видимому, до первого деления гибридной клетки, а сам процесс репрограммирования является двунаправленным. Анализ профилей метилирования промоторов генов *Oct4* и *Nanog*, а также их экспрессии в гибридных клетках типа ЭС-клетка-спленоцит показал, что гены соматического партнера в гибридных клетках реактивируются, а их промоторы подвергаются деметилированию.

В ходе Конгресса были освещены основные достижения и перспективы в области фундаментальных исследований и клинического использования стволовых клеток для восстановления тканевых повреждений при различных заболеваниях и травмах. Как показали презентации докладчиков из различных мировых лабораторий, а также биотехнологических компаний, уже сейчас происходит активное внедрение результатов, полученных в лабораторных исследованиях, в клиническую практику, что свидетельствует о больших перспективах в этой области.

О. Л. Серов, Н. Р. Баттулин  
E-mail: serov@bionet.nsc.ru

Сдано в набор 09.11.2009 г.  
Цифровая печать

Усл. печ. л. 10.0  
Тираж 116 экз.

Подписано к печати 08.02.2010 г.  
Усл. кр.-отт. 1.2 тыс.

Зак. 62

Формат бумаги 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>8</sub>  
Уч.-изд. л. 10.1  
Бум. л. 5.0

Учредитель: Российская академия наук,  
Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН

Издатель: Российская академия наук. Издательство “Наука”, 117997 Москва, Профсоюзная ул., 90  
Оригинал-макет подготовлен МАИК “Наука/Интерпериодика”  
Отпечатано в ППП “Типография “Наука”, 121099 Москва, Шубинский пер., 6