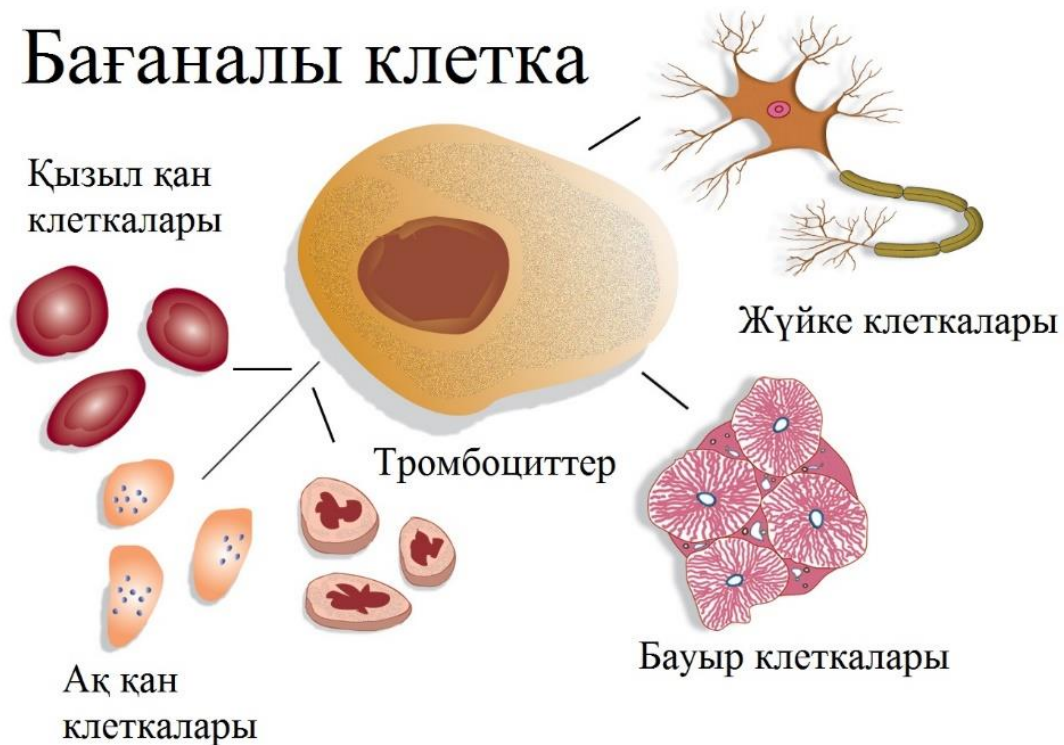


Бағаналы
жасушалардың
маңызы және өсіру
әдістері

▶ 13 дәріс

- ▶ Бағаналы жасушалар (стволовые клетки); (cytos trunci; лат. truncus – бағана, діңгек; грек, kytos – жасуша) - дифференциацияланбаған
- ▶, сирек бөліну арқылы сан тұрақтылығы өздігінен реттеліп отыратын жас жасушалар популяциясы.
- ▶ Бағаналы жасушалар- ағзаның барлық жасушаларының бастаушылары.

Бағаналы клетка

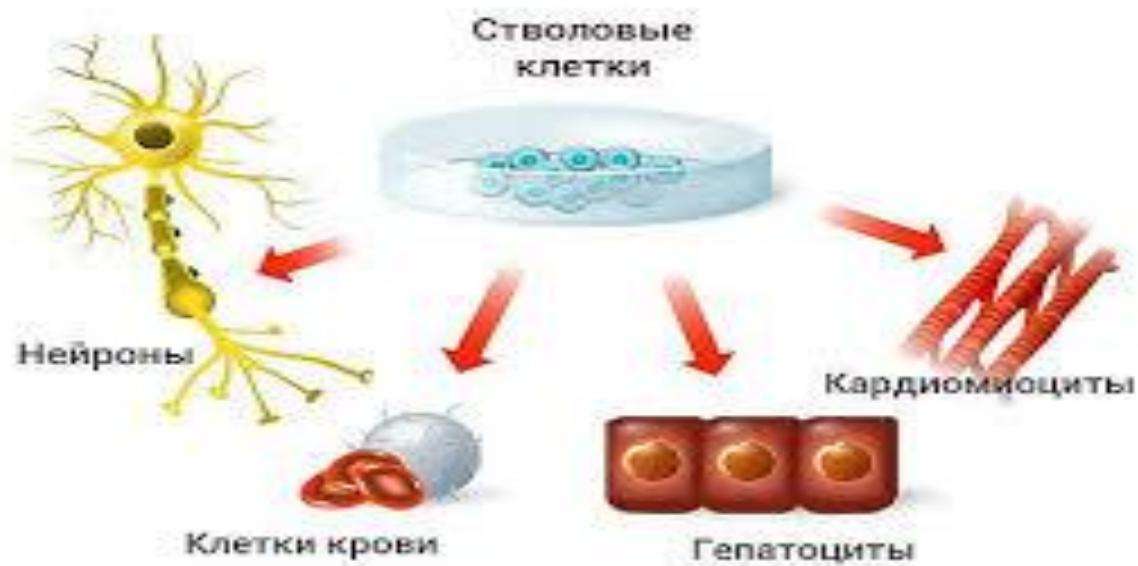


Қан және иммунитет клеткалары

- ▶ Бағаналы жасушалар - таза субстанция, ол өзінде ешқандай генетикалық информацияны сақтап тасымалдамайды. Бұл жасушалар жүйке жүйесіндегі зат алмасуды, қан айналымды, жүрек, бүйрек қызметтерін жақсартады. Иммунитеттің көтерілуін, қартаюдың алдын алуына мүмкіндік туғызады. Олар ешқандай қатерлі зақымға ұшырамайды.



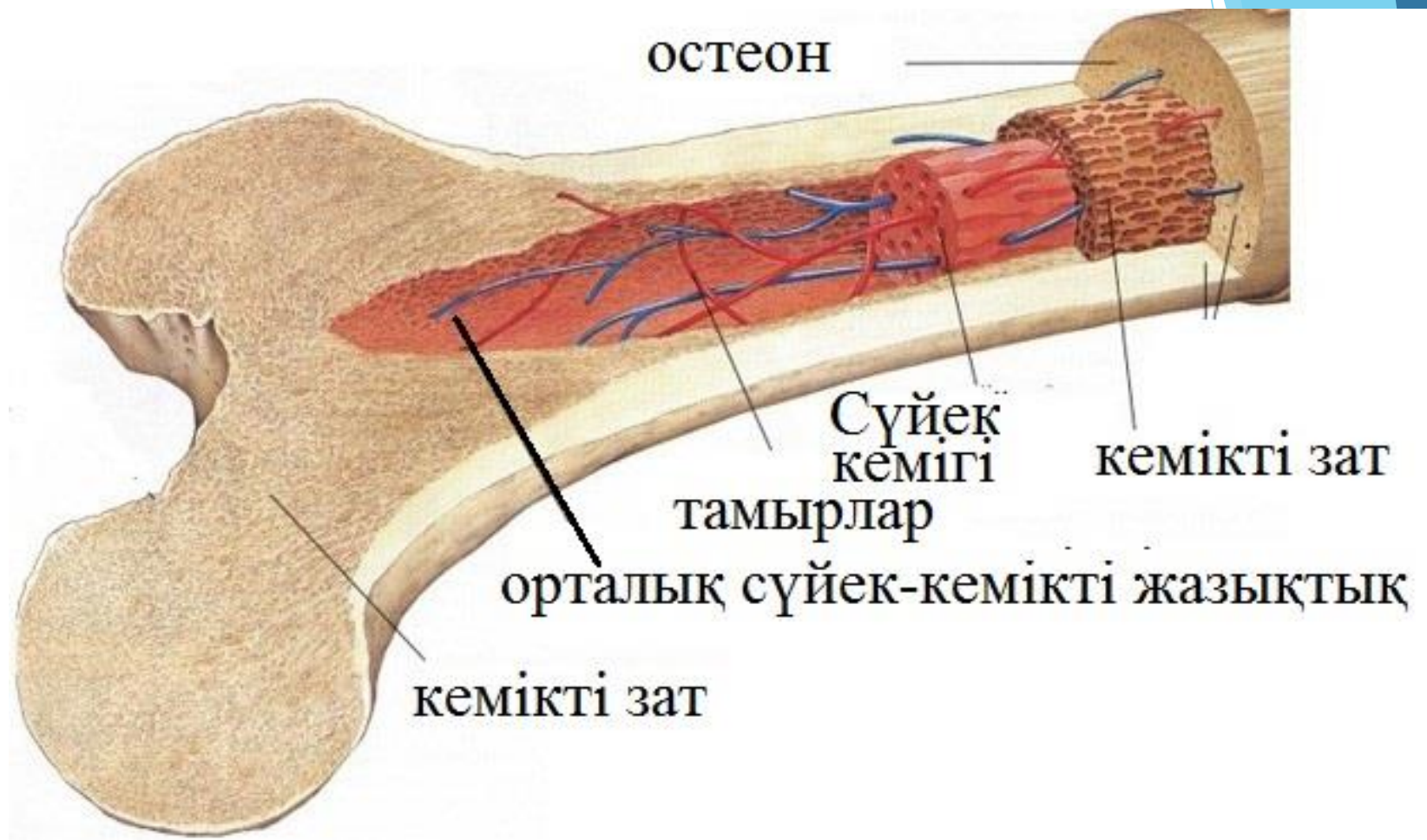
- ▶ Бағаналы жасуша – ол ағзаның арнайы жасушалары, ол өзін-өзі жаңартуға және дамытуға қабілетті.
- ▶ Жасушалық терапия үшін бағаналы жасушалар бөлініп алынады:
- ▶ • қызыл сүйек кемігі (гемопозэтикалық және мезенхималық бағаналы жасушалар)
- ▶ • кіндік қаны
- ▶ • май тіндері (мезенхималық бағаналы жасушалар)
- ▶ • мұрын-жұтқыншақ шырышты қабаты



Бағаналы жасушаларға қысқаша тарихи шолу.

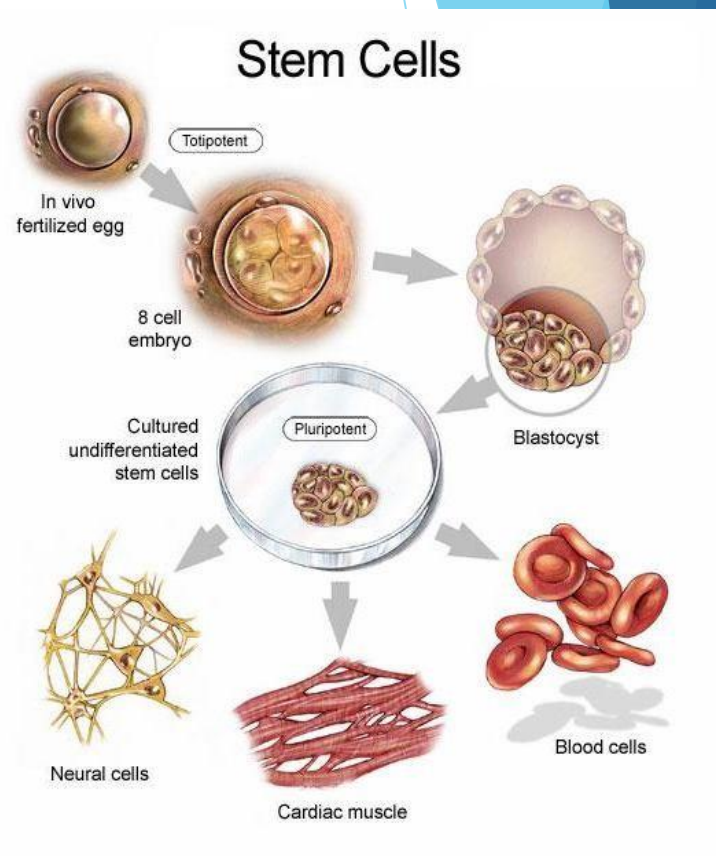
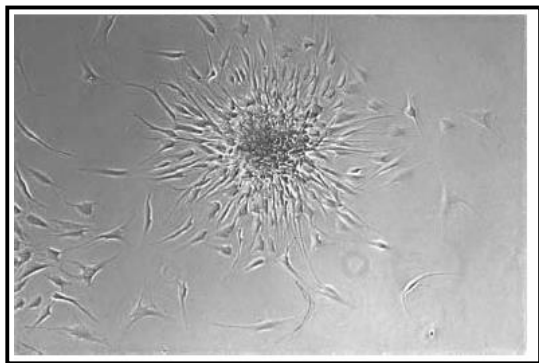
- ▶ Ең алғаш рет 1908 жылы ғылымға «бағаналы жасуша» термині Санкт-петербургтегі әскери-медициналық академиясының профессоры, гистолог Александр Максимов (1874—1928) енгізген болатын.
- ▶ Күн сайын қанда бірнеше миллиард жасушалар өліп, олардың орнын эритроциттердің, лейкоциттердің және лимфоциттердің жаңа популяциялары басады. А.А. Максимов бірінші болып қан жасушаларының жаңаруы қарапайым жасушалардың бөлінуінен ерекшеленетін ерекше технология деп болжады. Егер қан жасушалары қарапайым жасушалық бөліну арқылы өздігінен жаңаратын болса, сүйек кемігінің үлкен өлшемін қажет етеді. Кеңес ғалымдары Александр Фридштейн мен Иосиф Чертков сүйек кемігінің бағаналы жасушалары туралы ғылымның негізін қалады, дәл сол жерде басты ғажайып жасушалардың ерекше қоймасы орналасқанын дәлелдеді. Содан кейін бағаналы жасушаларының бір бөлігі қанға қоныс аударатыны белгілі, сонымен қатар әртүрлі ұлпаларда, атап айтқанда теріде және май ұлпаларында болады.
- ▶ 1978жылы ұрықжолдас қанының құрамында гемопоэтикалық бағаналы жасушалардың бар екені анықталды.
- ▶ Ал 1981 жылы американдық биолог Мартин Эванс ең алғаш болып тышқандардың бластоциттерін, яғни бағаналы жасушалардың дифференциацияланбаған плюрипотентті тармағын алды.

- ▶ Ал 1981 жылы американдық биолог Мартин Эванс ең алғаш болып тышқандардың бластоциттерін, яғни бағаналы жасушалардың дифференцияланбаған плюрипотентті тармағын алды.
- ▶ 1997 жылы Ресейде қатерлі ісік ауруларымен ауыратын науқасқа ұрық жолдас қанының бағаналы жасушаларын тасымалдаудағы ең алғашқы операция өткізілді.
- ▶ 1998 жылы Батыс ғалымдары Д. Томпсон мен Д. Герхарт ең бірінші болып эмбриондық бағаналы жасушаларды бөліп алды.
- ▶ 1998 жылы Вискон университетінің профессоры Джеймс Томсон және оның шәкірттері ең алғашқы болып адамның эмбриондық бағаналы жасушаларын бөлді.
- ▶ 1999 жылы Science журналы эмбриондық бағаналы жасушалардың ашылуын биологиядағы ең ғажайып жаңалықтардың бірі деп жариялаған.
- ▶ 1996 жылдан 2004 жылға дейін аутологиялық бағаналы жасушаларды трансплантациялауда 392 операция жүргізілді.

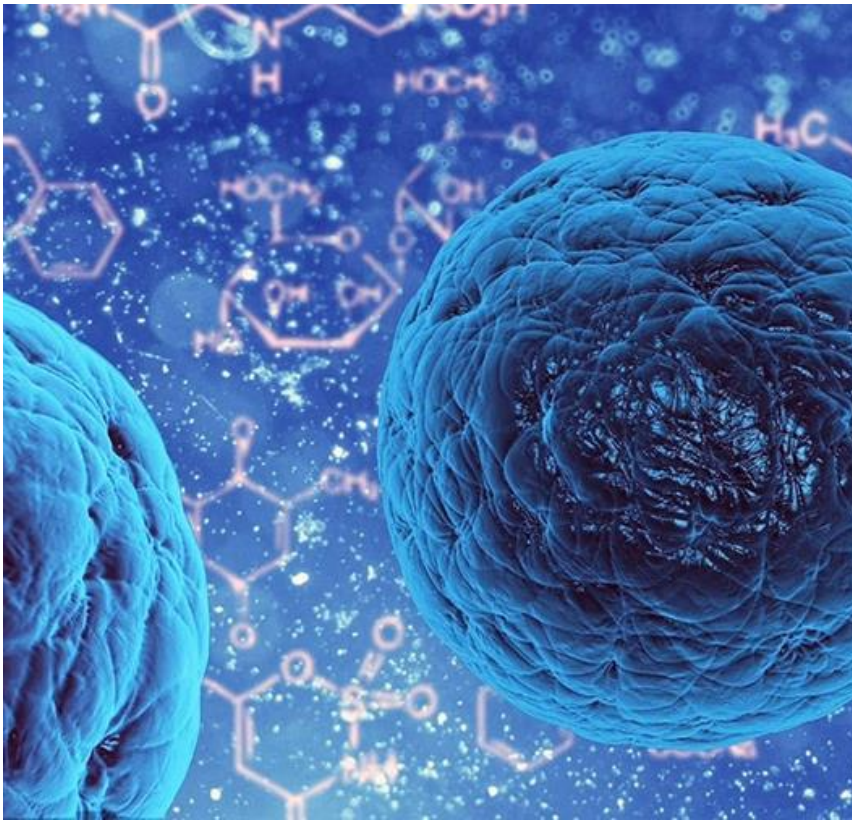


Бағаналы жасушалардың қасиеттері

- ▶ өзін-өзі жаңарту, т. бөліну кезінде ұқсас жасушаларды көбейту мүмкіндігі;
- ▶ Потенттілік, яғни бір немесе бірнеше жасуша түрлеріне дифференциациялану мүмкіндігі



Бағаналы жасушалардың алынуы және жіктелуі



- ▶ Қазіргі кезде бағаналық жасушалар деп – пісіп-жетілмеген немесе дифференцияланбаған жасушаларды айтады, олар ұқсас жасушалар жасап шығаруға қабілетті.
- ▶ Бағаналық жасушалардың қайта жаңаруы көптеген генерация кезеңінде жүреді, нәтижесінде жасуша клеткалары едәуір көбейеді. Бірақ бағаналық жасушалар ұзақ уақыт арнайы сигналдармен «оятқанша» «ұйқы» күйінде болады.

Бастапқы жасушалар шығу тегі бойынша:

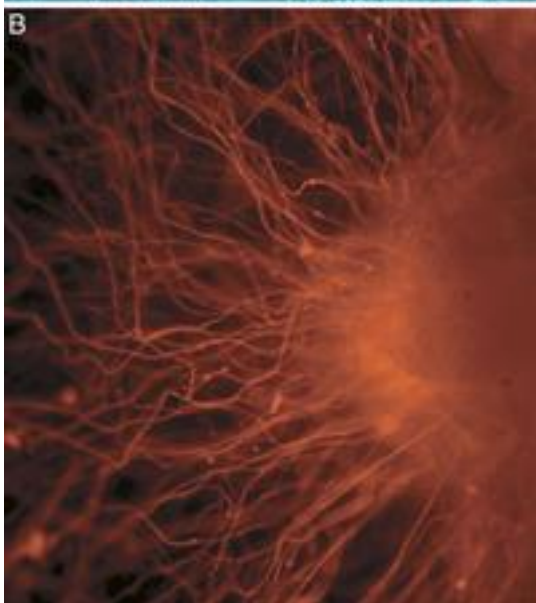
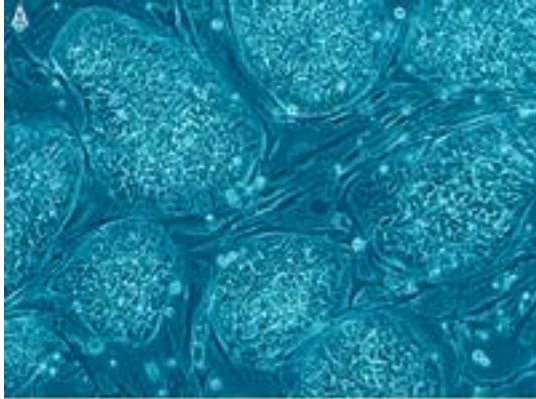
эмбриондық,

ұрық,

кіндік қан жасушалары

ересек адамның бағаналы жасушалары

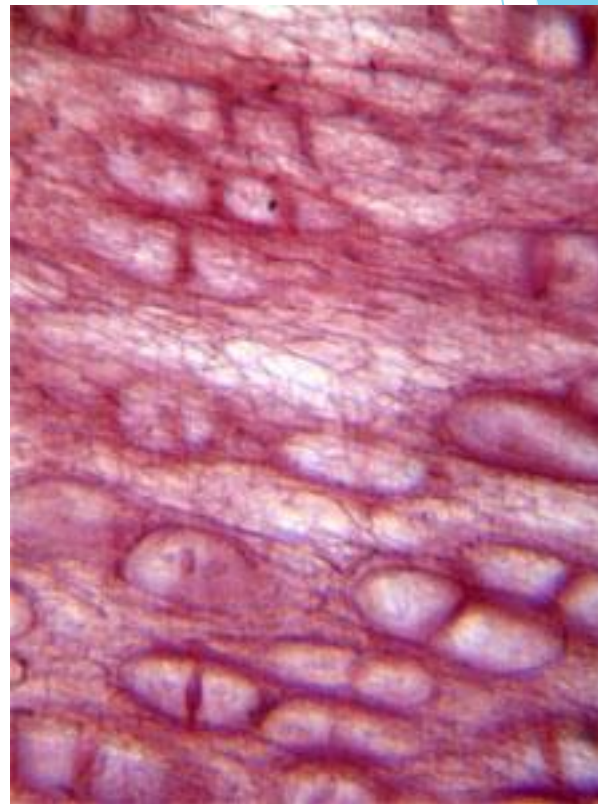
ЭМБРИОНИОНАЛДЫҚ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАР



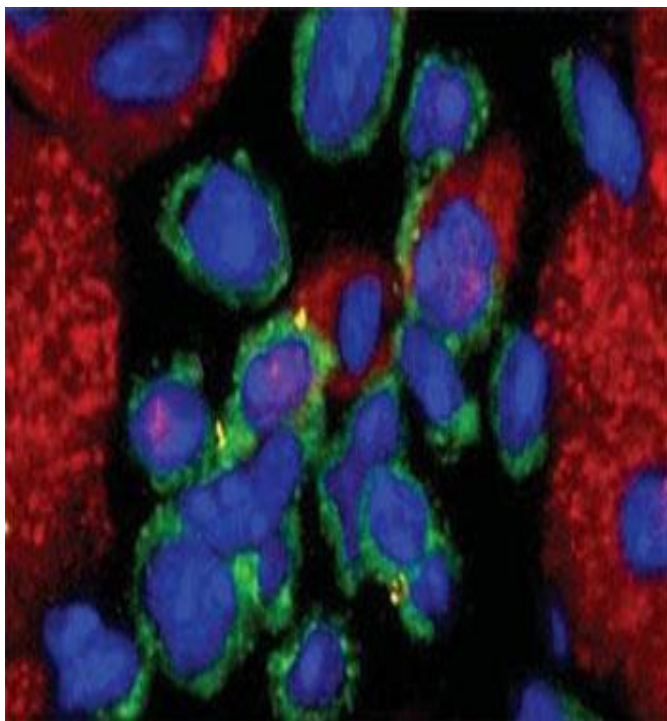
Эмбриондық бағаналы жасушалардың көзі бластоциста болып табылады - ұрықтанудың бесінші күні пайда болатын эмбрион. Бұл бағаналы жасушалар ересек организмнің жасушаларының барлық түрлеріне дифференциациялана алады.

Фетальды бағаналы жасушалар

жүктіліктің 9-12 аптасында түсік түсіру материалынан алынған. Мұндай жасушалар ағзадағы белгілі бір даму бағытын алды және онкология тұрғысынан қауіпті емес.



КІНДІК ҚАН БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРЫ

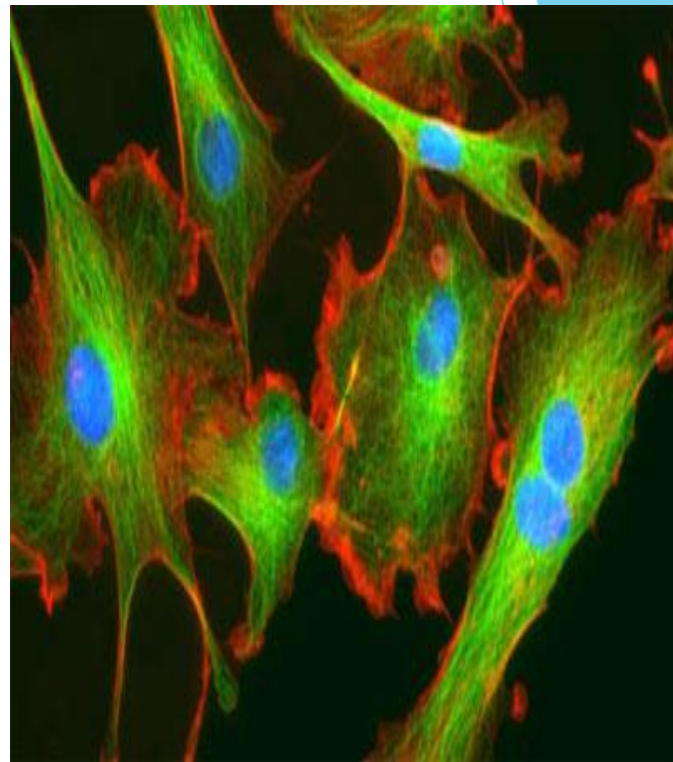


Бала туылғаннан кейін жиналатын бағаналы жасушаларына бай плацента-кіндік қаны осы бағаналы жасушалардың қайнар көзі болып табылады. Болашақта осы қанды алып, бағаналы жасушаларының криобанкасына орналастырады, оны кез келген ұлпалар мен мүшелерді қалпына келтіруге, сондай-ақ кез-келген ауруларды, соның ішінде онкологиялық ауруларды емдеуге қолданады.

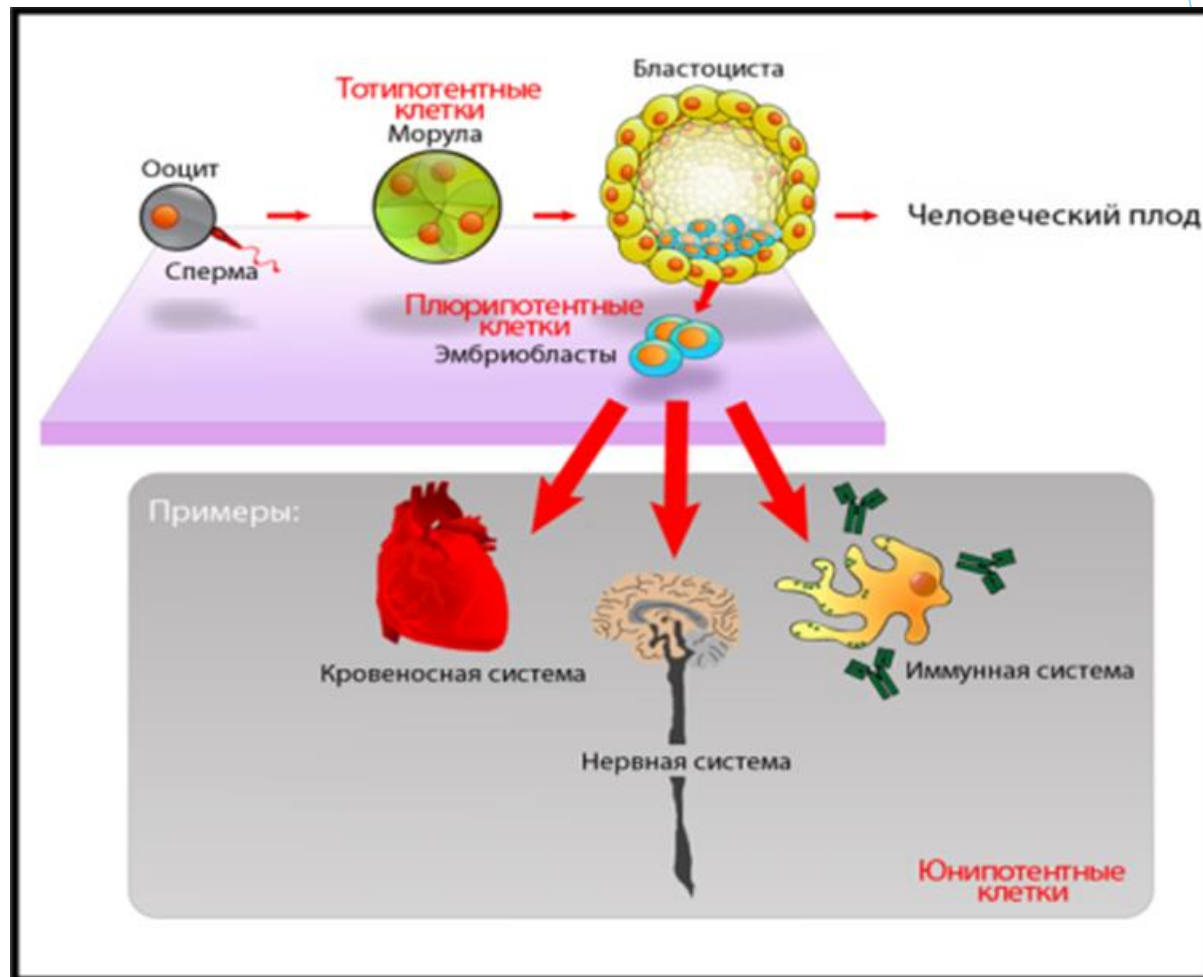
ЕРЕСЕК АДАМНЫҢ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРЫ

Бағаналы жасушалардың ең қол жетімді көзі - бұл адамның сүйек кемігі, онда екі түрлі бағаналы жасушаларды бөліп алуға болады:

біріншісі - қан түзетін бағаналы жасушалар (гемопоэтикалық), олардан барлық қан жасушалары түзіледі,
екіншісі - түрлі мүшелер мен ұлпалардың жасушаларына айналуы мүмкін мезенхималық бағаналы жасушалары.

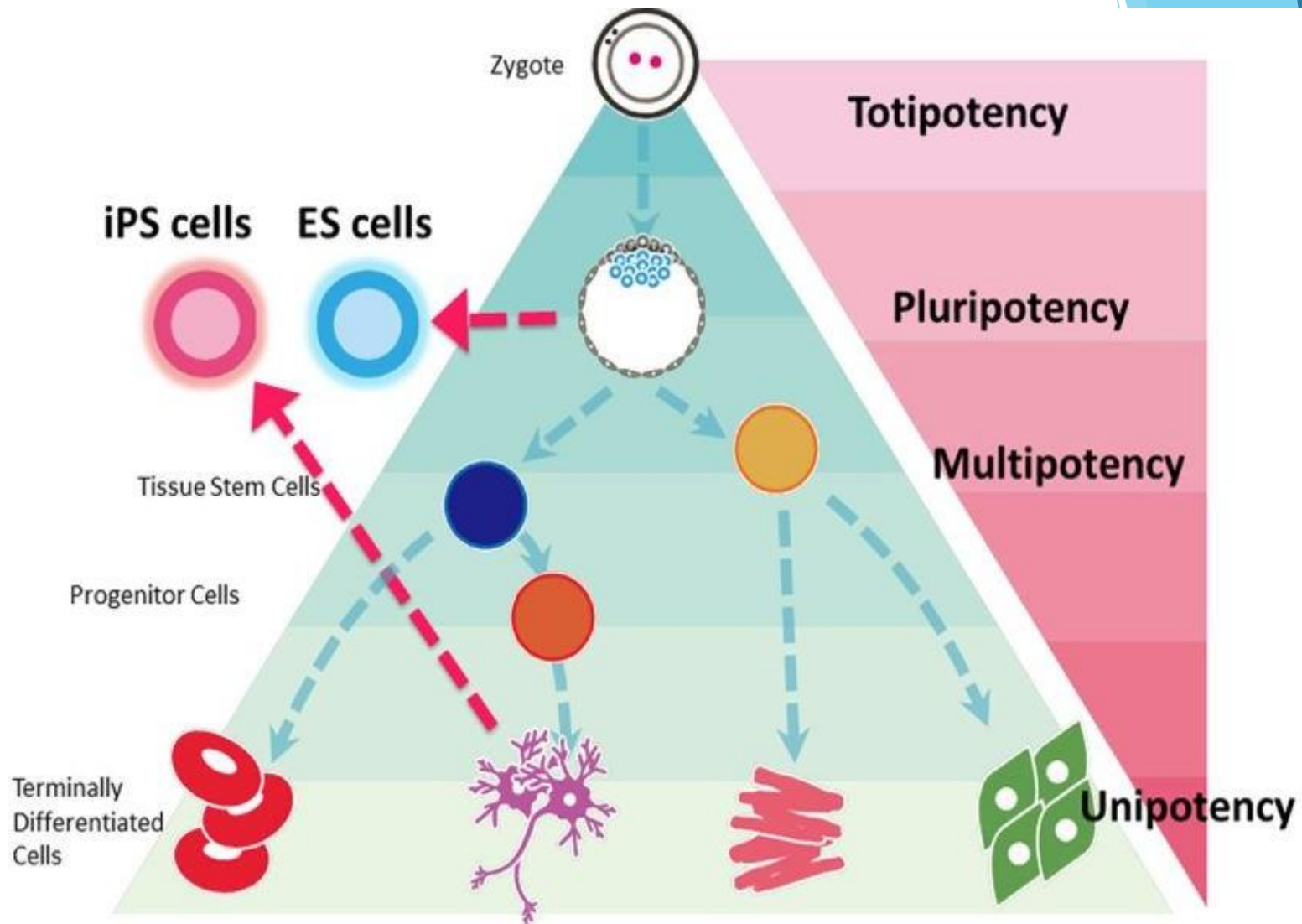


Бағаналы жасушалар иерархиясы



Дифференциялану қабілетіне байланысты бағаналық жасушалардың 3 негізгі түрі болады:

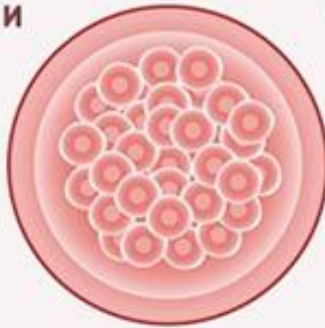
- 1. Тотипотентті бағаналық жасушалар - олар ағзаны түзетін тіңдер мен жасушалардың түрлі типтерін түзеді. Оған ұрықтанған жұмыртқа немесе зигота және екі кезектескен жасуша генерацияларын жатады.*
- 2. Плюрипотентті бағаналық жасушалар – ағзаны құрайтын барлық клеткаларды құрамайды, тек көпшілігін жасап шығарады. Оған эмбриональды және фетальды бағаналық жасушаларды жатады.*
- 3. Мультипотентті бағаналық жасушалар – кейбір бағыттағы аз дифференцияланатын жасушалар типтерін жасайды. Мысалы: сүйек кемігінің гемопоэтикалық және мезенхимальды бағаналық жасушалары.*



ТИПЫ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

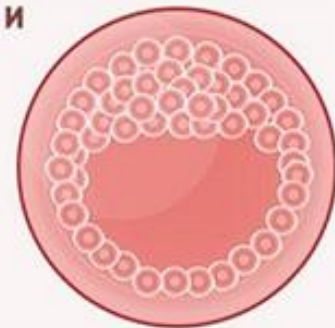
① ТОТИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- наиболее универсальный тип стволовых клеток
- могут дифференцироваться в клетки всех видов тканей
- к ним относятся: яйцеклетка, зигота и клетки после нескольких циклов деления зиготы



② ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- потомки тотипотентных клеток
- могут давать начало практически всем тканям и органам
- из этих клеток развиваются зародышевые листки: эктодерма, мезодерма и энтодерма



③ МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- дают начало большому количеству типов клеток в пределах зародышевого листка
- к ним относятся: гемопоэтические, мезенхимные и некоторые другие стволовые клетки



④ УНИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- незрелые клетки, которые производят лишь один тип клеток
- способность к самовоспроизведению ограничена определенным количеством делений
- к ним относят различные клетки-предшественники и бластные клетки



- ▶ Ересек адамдардың бағаналық жасушалары - дифференцияланбаған жасушалар. Олар ағзаның бүкіл өмірінде денеде жаңарып отырады немесе өздері тұрған тіндер типіне маманданады.
- ▶ Ересектердің бағаналық жасушаларының көздері - сүйек кемігі, қан, көз, бас миы, қанқа бұлшықеттері, тіс, бауыр, тері, асқазан-ішек жолы, қабырғасының ішкі қабаты және ұйқы безі.
- ▶ Зерттеулерге қарағанда ересектер бағаналық жасушаларының бір бөлігі ғана мультипотентті екені анықталады.
- ▶ Мысалы, сүйек миының стромалық мезенхимальды бағаналы жасушалары шартында бас миы жасушасының 3 негізгі түрін ажыратады, олар:
 - ▶ • Эпителий жасушалары
 - ▶ • Қанқа бұлшықеттері
 - ▶ • Кардиомиоциттер

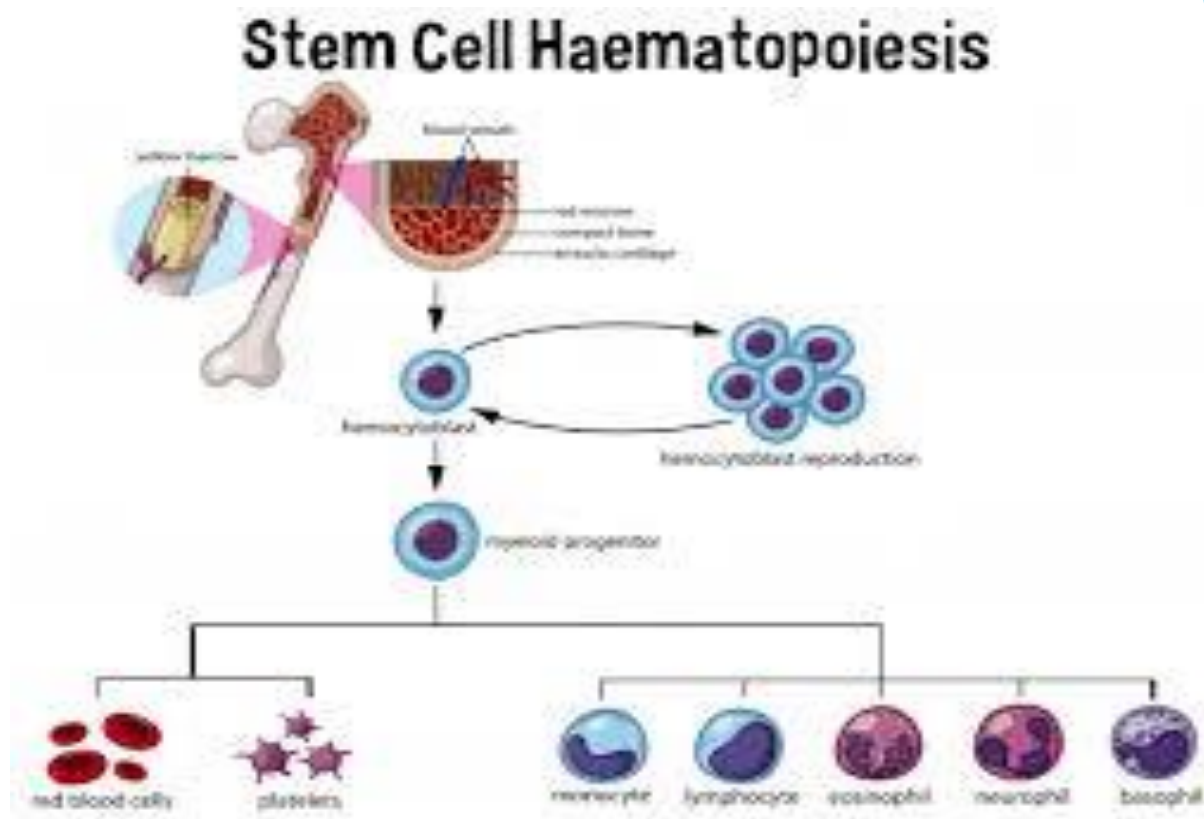
Бағаналы жасушалардың қолданылуы және оларды пайдаланудағы туындайтын мәселелер.

- ▶ Ең бірінші бағаналы жасушалар трансплантациясы сүйек кемігінің гемопоетикалық жасушаларынан басталған. Ол осыдан 20 жыл бұрын жасарту мақсатында жасалған, яғни косметологияда бастау алған.. Қазір гемопоетикалық бағаналы жасушалар басқа да ауруларды емдеуге қолданылады. Мысалы: қан жүйесінің қатерлі ісіктері (балалардағы лейкоздың кейбір формалары). Қазіргі гематология жүзден аса ауруларды гемопоетикалық бағаналы жасушалардың трансплантациясыз жасай алмайды. Ақырғы жылдары гемопоетикалық бағаналы жасушалар аутоимунды ауруларды, бүйрек және сүт безі қатерлі ісіктерін, ревматоидты артрит, Крон ауруы, жайылмалы склероз, артрит ауруларын тұрақты сауығуға дейін емдейді.

- ▶ Сүйек кемігінің стромалық (мезенхималық) бағаналы жасушалары ортапедиялық клиникада қолданылады. Негізгі көрсеткіштері - сынған сүйек ақауларын, бұзылған буын шеміршегінің қалпына келуін қамтамасыз етеді.
- ▶ Мезенхимальді бағаналы жасушалар кардиохирургиялық клиникада белсенді орын алады. Инфарктан кейін бұзылған кардиомиоциттерді қалпына келтіреді.
- ▶ Гемопозтикалық бағаналық жасушалар, оның гемапозездегі ролі.
- ▶ Ересек бағаналық жасушаларды болашақта терапиялық қолданудың оптимистік болжамдары сүйек миының трансплантациясның тарихи жетістіктеріне байланысты.
- ▶ Гемопозтикалық бағаналық жасушалардың сүйек миының қалыпты қызметін қалпына келтірудегі ролін алғаш рет 40 жылдай бұрын Тилл мен Мак Кулох дәлелдеді.

Гемопоэтикалық бағаналық жасушалардың екі сипаттамасы бар:

- Бағаналық жасушалардың қосымша өздігінен жаңару арқылы өндіреді.
- Негізін салушы жасушалардың құрылуымен дифференциялауға «міндетті».

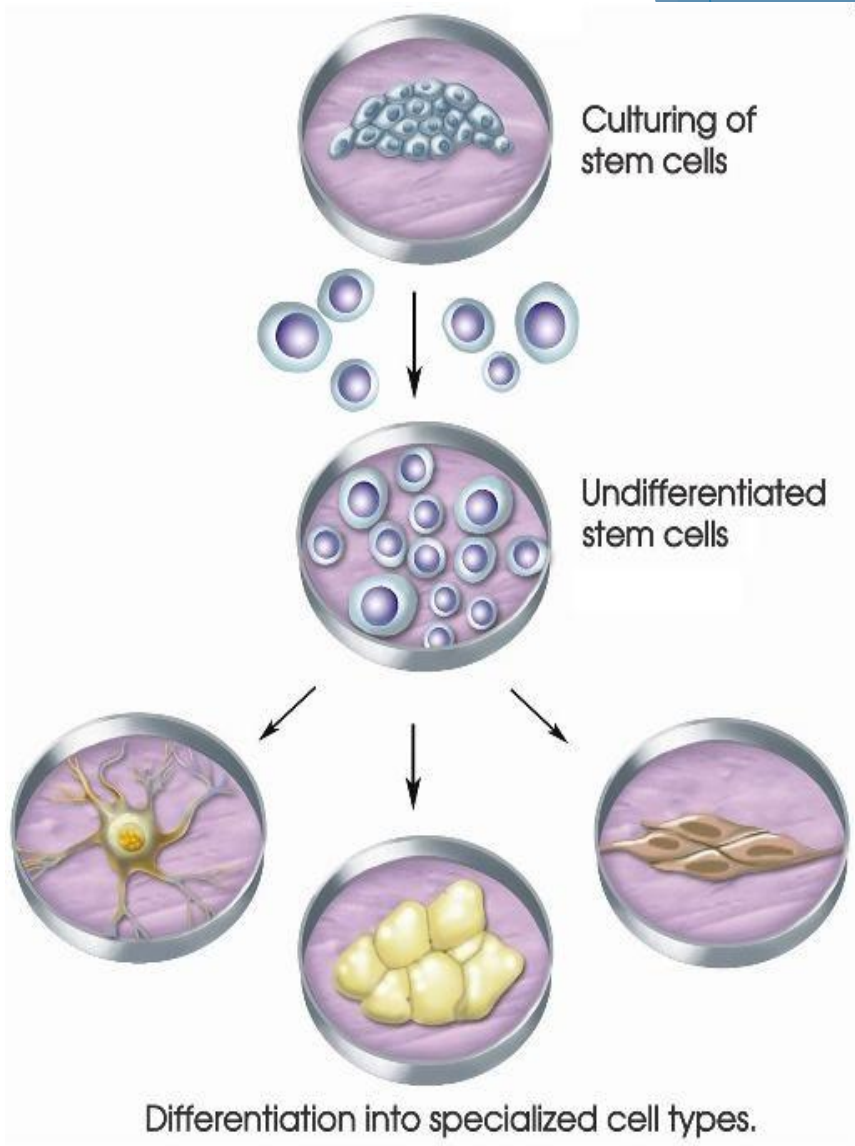


Бағаналы жасушаларды қолданудағы туындайтын мәселелер.

- ▶ Эмбриондық бағаналы жасушалар даму барысында кез келген жасуша түріне маманданып, өзгере алады;
- ▶ Эмбриондық бағаналы жасушалар шексіз көбейе алады және де олар ересек ағзаның арнайы химиялық командаларын ұғынып, қабылдай алмайды, себебі ол командаларды беретін бластоцистада ондай құрылғы жоқ;
- ▶ Ағзаға бұндай жасушаларды енгізу түрлі қатерлі ісік ауруларына немесе тератомалардың пайда болуына әкеп соқтырады;
- ▶ Трансплантациядағы бағаналы жасушаларды қолданудағы басты мәселе, олардың реципиент жасушалармен иммундық сәйкестікте болу-болмауы;
- ▶ Бағаналы жасушаларды қолданудағы этикалық мәселелердің туындауы.

Бағаналы жасушаларды қолданудағы қойылатын талаптар:

- ▶ Бағаналы жасушалардың саны қол жетімді мөлшерде болу қажет;
- ▶ бағаналы жасушалардың дифференциациясы бағытты түрде жүруі қажет;
- ▶ Бағаналы жасушалар реципиент ағзада өмір сүре алуы қажет;
- ▶ Трансплантациялаудан кейін бағаналы жасушалар реципиент жасушада мамандана алу қажет;
- ▶ Трансплантация кезінде реципиент жасушаға ешқандай зақым келмеуі тиіс.



Бағ Баған Бағаналы жасушаларды өсіру әдістері алы жасушалардың маңызы және өсіру әдістері аналы жасушалардың маңызы және өсіру әдістері Бағаналы жасушалардың маңызы және өсіру әдістері

In vitro жағдайында өсудің физикалық және химиялық жағдайларын өзгерту арқылы бағаналы жасушаларының мамандандырылған жасушаларға дифференциациялануын ынталандыруға болады. Бағаналы жасушалардың бірнеше көздері тәжірибе жүзінде пайдаланылады және олардың шығу тегі мен дифференциация потенциалына қарай жіктеледі.

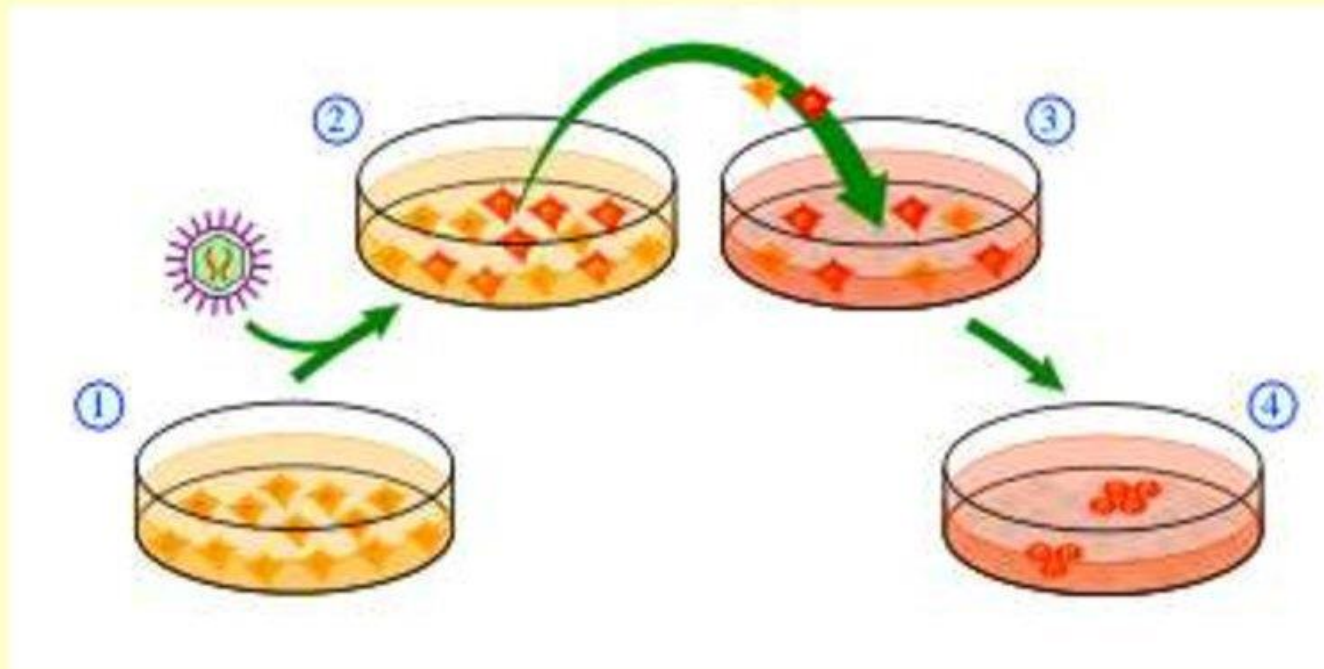


Схема получения индуцированных плюрипотентных клеток.

- (1) - изолирование и культивирование донорных клеток
- (2) - трансфекция ассоциированных со стволовой клеткой генов в донорные клетки с помощью вирусных векторов. Красные клетки - те, в которых происходит экспрессия экзогенных генов.
- (3) - сбор и культивирование клеток соответственно культуре эмбриональных стволовых клеток, используя митотически неактивированные фидерные клетки (светло-серые, клетки, используемые в культуре для опоры и питания ПСК, фидерные клетки обработаны таким образом, чтобы они не делились)
- (4) - небольшое количество клеток становятся iPS-клетками (Induced Pluripotent Stem Cells) и генерируют подобные эмбриональным колонии стволовых клеток.

БЖ жұмыс істегенде, әсіресе медицина саласында, тасымалдағыштарда ақуыздар немесе жануарлардан алынатын компоненттер болмауы керек.

Біріншіден, бөтен (ксеногендік) ақуыздардың болуы донорда иммундық реакцияны тудыруы мүмкін (егер медициналық қолдану туралы айтатын болсақ).

Екіншіден, жануарлардан алынатын өнімдерде плюрипотентті жасушалардың әрекетіне әсер ететін заттар болуы мүмкін.

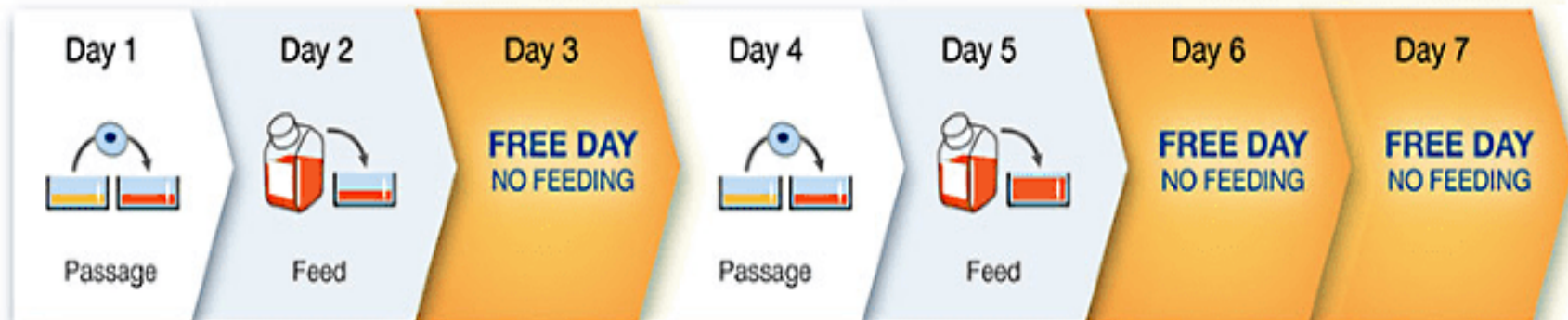
Үшіншіден, кейбір жасуша түрлері қоректендіргіш қабатын қажет етеді.

Осы мәселелерді шешуге Thermo Fisher Scientific фирмасының Essential қоректік ортасы көмектеседі. Бұл қоректік орталарда ксеногендік өнімдер жоқ және қоректендіргіш қабатын қолданбай БЖ өсіруге мүмкіндік береді. Мұның бәрі өсіру нәтижелерінің қауіпсіздігі мен қайталануы мәселелерін шешеді.

Классический вариант культивирования СК



Культивирование СК с использованием среды Essential 8 Flex



Бағаналы клеткаларды трансплантациялау қазіргі таңдағы гематологиялық, онкологиялық және иммунологиялық ауруларды емдеуде қолданылатын тексерілген әдіс. Қазір дүние жүзінде жылына 40 000-ға жуық аутогенді және аллогенді трансплантациялау жасалады. Соңғы он жылдықта гемопоэтикалық клеткаларды көбіне аутогендік, ішінара аллогендік трансплантациялауда нақты тенденция қалыптасқан. Бірінші орынға сүйек кемігі емес, науқастың өзінің немесе ерікті донордың периферийлік қанынан алынған гемопоэтикалық клеткалар шығады.

Сүйек кемігін Трансплантациялау түрлері

Сүйек кемігін аллогенді трансплантациялау:

- 1) өткір лейкоз;
- 2) созылмалы миелолейкоз;
- 3) ауыр апластикалық анемия;
- 4) гемоглобинопатия;
- 5) тұрақсыз иммунитет және метаболизмнің бұзылуы.

Сүйек кемігін аутогенді трансплантациялау :

- 1) қатерлі лимфомалар;
- 2) кейбір қатты ісіктер;
- 3) аутоиммунды аурулар.

Трансплантациялау кезеңдері

Кез келген сүйек кемігін немесе бағаналы клеткаларды трансплантациялауды келесідей кезеңдерге бөлуге болады:

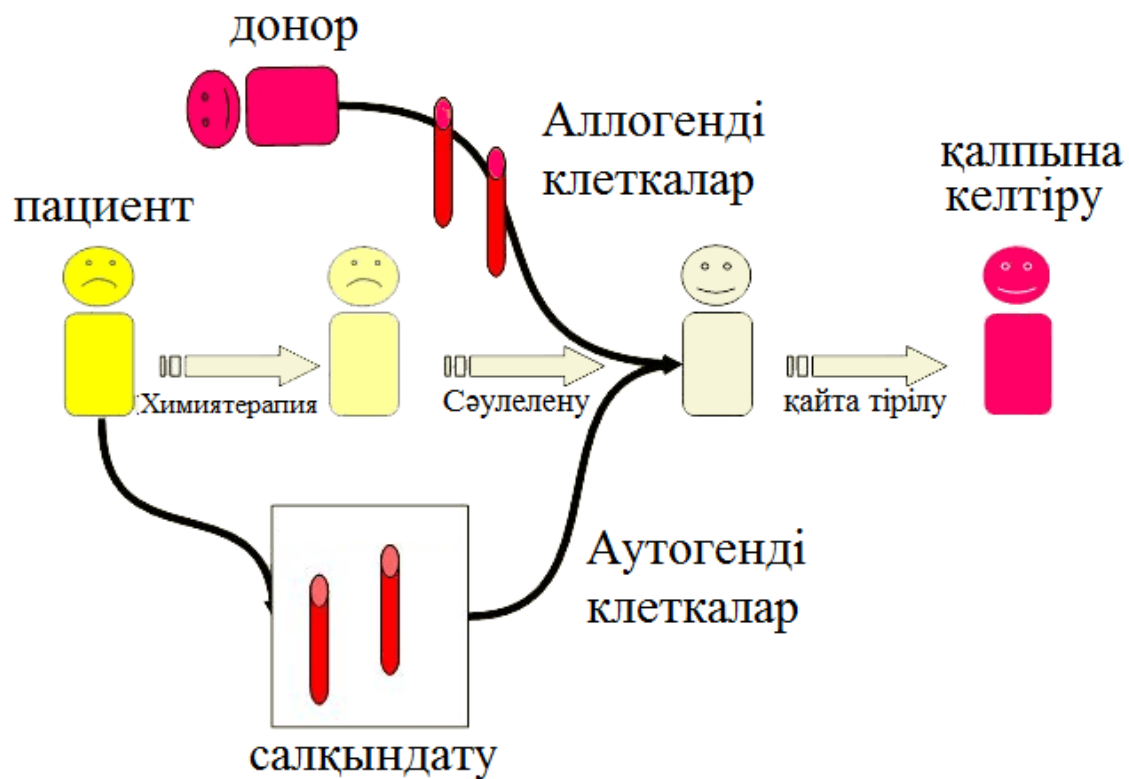
- 1) Скриннинг
- 2) Көрсеткіштер мен қарсы көрсеткіштерді анықтау;
- 3) Донор табу (аллогенді трансплантацияда донорды таңдау);
- 4) Сүйек кемігін/бағаналы клеткаларды алу, өңдеу, сақтау, енгізу;
- 5) кондициялау (иммуносупрессивті терапия);
- 6) Цитопения асқынуын емдеу және алдын алу;
- 6) Кейінгі асқынулардың алдын алу және емдеу.

Трансплантациялау кезеңдері

Донорды дайындау

Сүйек кемігі немесе бағаналы клеткаларды трансплантациялау күрделі процесс. Сүйек кемігі донорларының Халықаралық Ассоциасының 2007 жылғы есебінде әрбір тіркелген 1430 донордың тек біреуі ғана гемопэтикалық бағаналы клетка талаптарын қанағаттандыра алатындығын атап көрсетті. Сүйек кемігі немесе бағаналы клеткаларды трансплантациялау үшін донор мен реципиенттің терілерінің ұқсастығын ескеру қажет. Ал АВ0 жүйесі бойынша донор мен реципиенттің қан топтары сәйкес келу шарт.

Трансплантациялау процесі



Трансплантациялау материалын алу

Бағаналы клеткаларды сүйек емігінен, периферийлік қаннан және қаныққан қан тамырларынан алуға болады.

Сүйек кемігінен бағаналы клеткаларды адамның санынан (ортан жіліктен) шприц көмегімен алады. Немесе сүйек кемігіне жасанды жолмен бағаналы клеткаларды әдеттен тыс көп бөлуге мәжбүр ететін гормон енгізу арқылы қаннан және қаныққан қан тамырларынан алады. Бұл кезде адамнан алынған қан бағаналы клеткаларды бөліп алатын аппаратқа келіп түседі де, қалған қан адам (донор) ағзасына қайта құйылады.

Трансплантацияланатын материалын сақтау

Консервілеу

Оттегі мен қоректік заттардан оқшаулау. Оттегіден оқшаулағанда жүрек, ми, бүйрек, бауыр сияқты органдар 1 сағат өмір сүреді. Ал, клеткаларда оттегі қоры бар болғандықтан біраз уақыт шыдайды. Бірақ бұл әдістің бағаналы клеткалар үшін тиімділігі аз.

Криогенді биоқойма

Бұл соңғы озық медициналық технология. Бағаналы клеткалар сұйық азотта цельсий бойынша -196 градуста ұзақ уақыт сақталады. Бұл жобаның перспективтілігі сондай – қазір көптеген елдерде бағаналы клеткаларды сақтайтын банктер көптеп ашылуда. Бұл банктерде жаңа туылған нәрестенің кіндігіндегі қаннан алынған бағаналы клеткалар сақталады. Бұл клеткалар нәрестеге және оның бауырларына ешбір қиындықсыз сәйкес келеді.

Бағаналы клеткаларды сақтау

Криобиология – тірі ағзаларға немесе органдарға төменгі температураның әсерін зерттейтін ғылым.

Криобанктер – төменгі температурада түрліше органдарды трансплантациялау мақсатында сақтайтын банк.

Қазір көптеген елдерден бағаналы клеткаларды сақтайтын криобанктерді кездестіруге болады. Тіпті, Қазақстанда да (Астана бағаналы клеткаларды сақтау банкі)