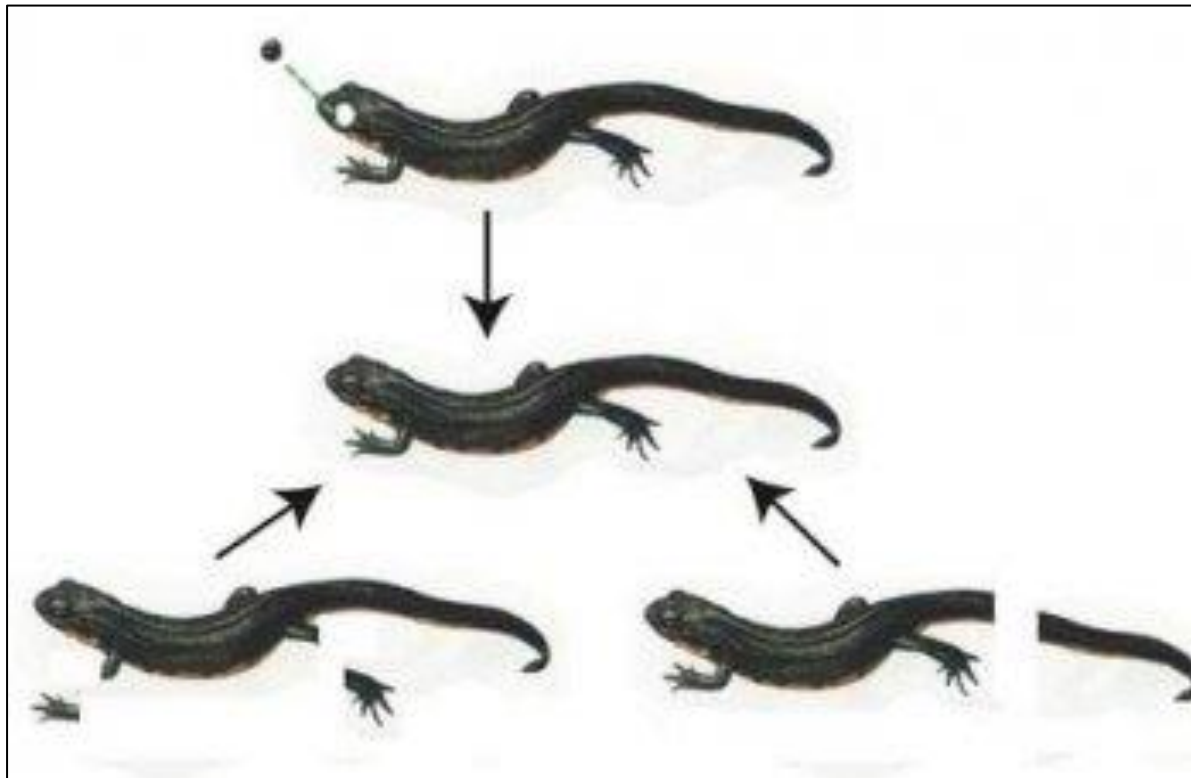
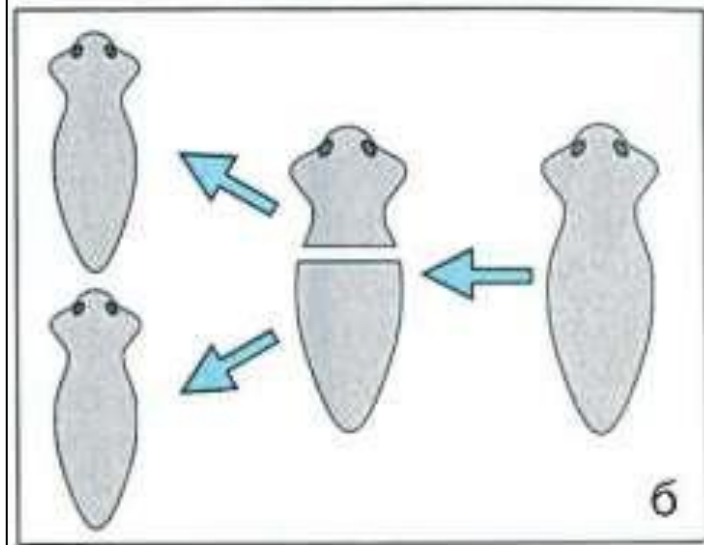
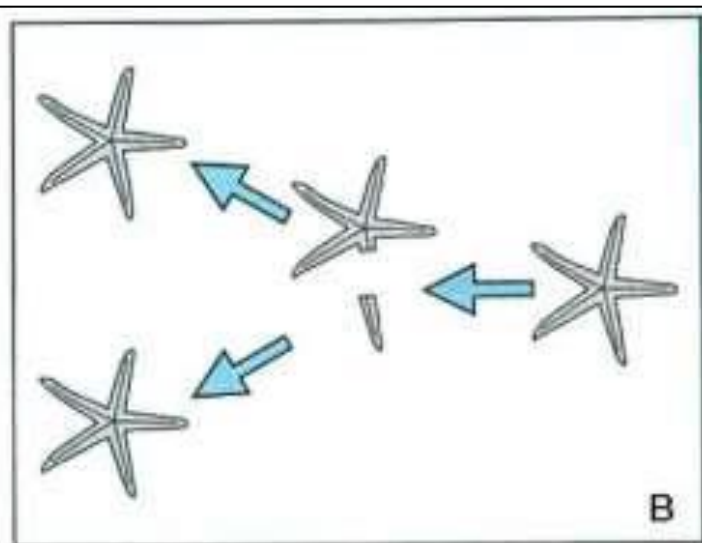
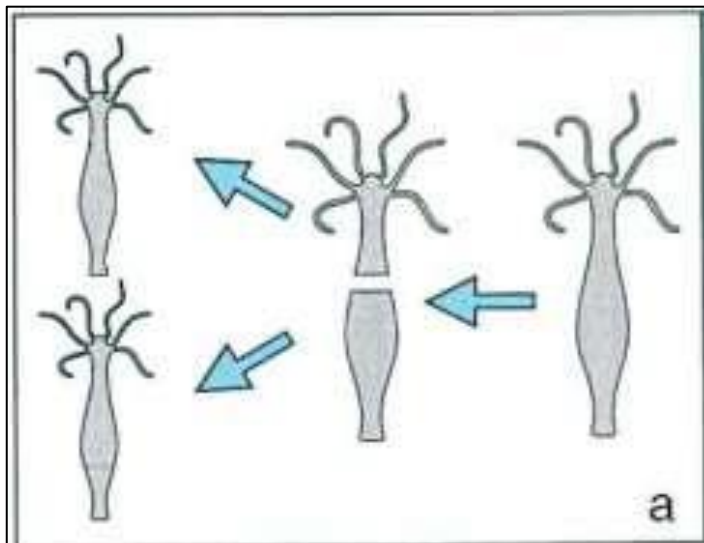


Лекция 1. Введение в регенеративную медицину

Преподаватель кафедры МиОП
к.м.н. Шафигуллина А.К.

Регенера́ция (восстановление) — способность живых организмов со временем восстанавливать повреждённые ткани, а иногда и целые потерянные органы. Регенерацией также называется восстановление целого организма из его искусственно отделённого фрагмента (например, восстановление гидры из небольшого фрагмента тела или диссоциированных клеток).

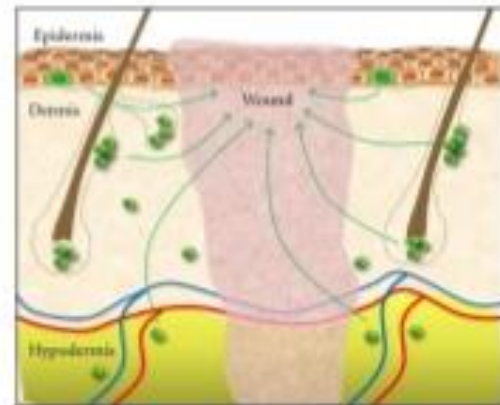




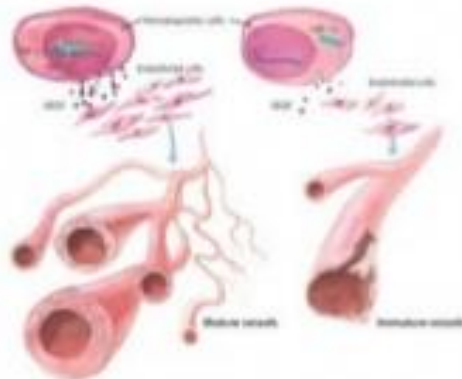
Регенерация тканей организма



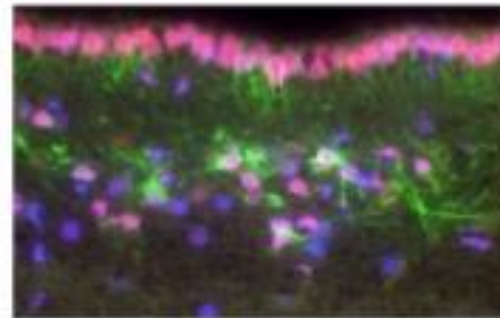
Bone – 3-5 years



Skin – 3-5 days



Vessels – 7-10 days



Neurons – ... ?

Виды регенерации:

1. Физиологическая
2. Репаративная
3. Патологическая

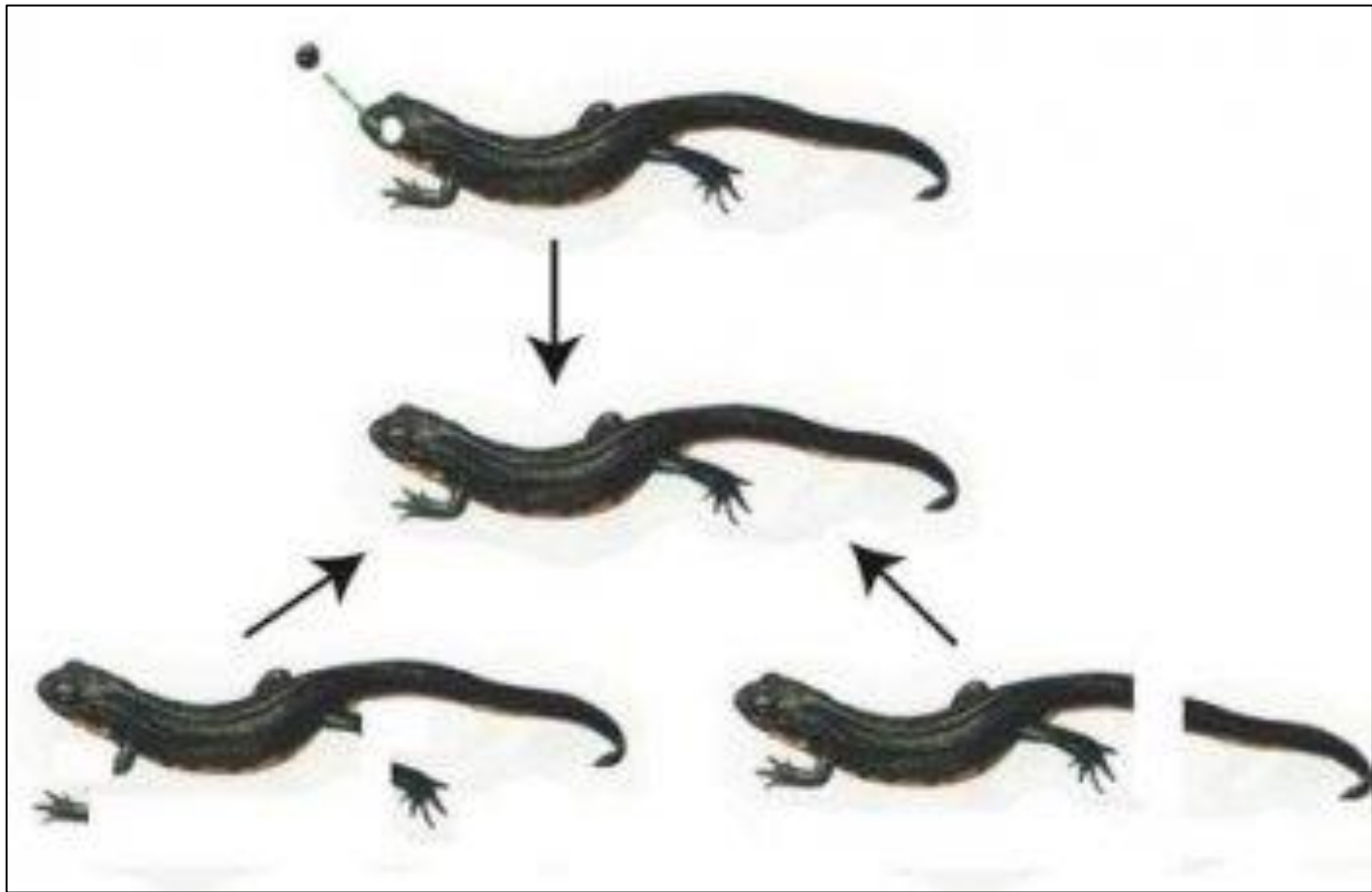
Физиологическая регенерация

В каждом организме на протяжении всей его жизни постоянно идут процессы восстановления и обновления.



Репаративная регенерация

Репаративной называют регенерацию, происходящую после повреждения или утраты какой-либо части тела.



Репаративная регенерация бывает

- **Типичная**

- утраченная часть замещается путём развития точно такой же части. Причиной утраты может быть внешнее воздействие (например, [ампутация](#)), или же животное намеренно отрывает часть своего тела ([автотомия](#)), как ящерица, обламывающая часть своего хвоста, спасаясь от врага.



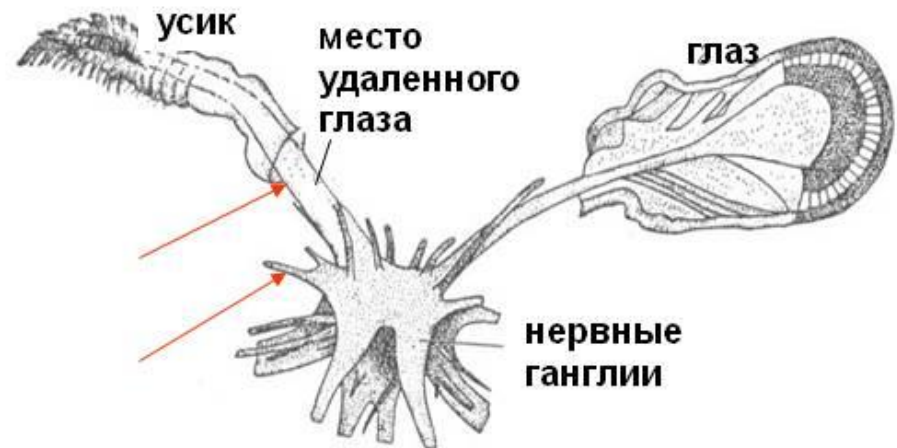
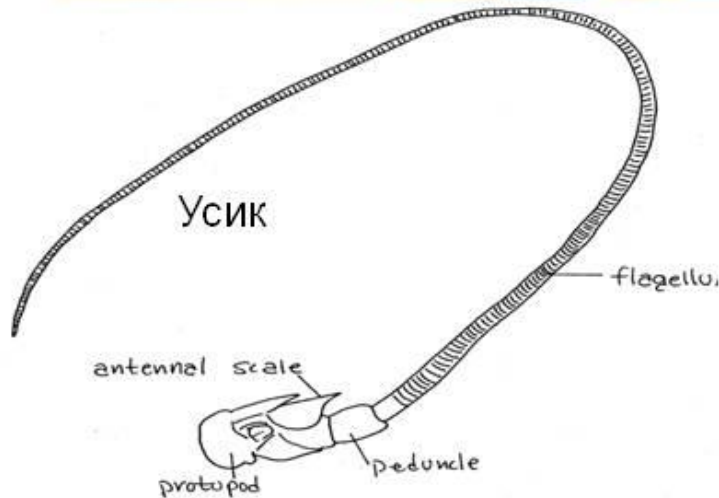
- **Атипичная**

- утраченная часть замещается структурой, отличающейся от первоначальной количественно или качественно. У регенерировавшей конечности головастика число пальцев может оказаться меньше исходного, а у креветки вместо ампутированного глаза может вырасти антенна ([гетероморфоз](#)).

Атипичная регенерация - гетероморфоз



Если глаз удаляется вместе с ганглием, то регенерирует усик



Общее правило: снижение способности к регенерации с повышением сложности организма

У хвостатых амфибий на месте ампутированной конечности образуется новая, а у лягушки культя просто заживает и никакого нового роста не происходит.



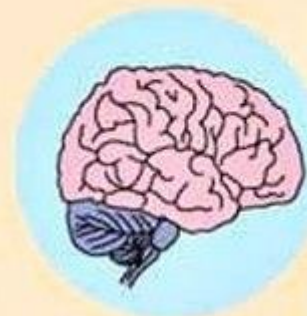
Среди беспозвоночных гораздо больше видов, способных восстанавливать утраченные органы, чем среди позвоночных, но только у некоторых из них возможна регенерация целой особи из небольшого её фрагмента.



Обыкновенная губка [Xestospongia testudinaria](#)

Регенерация у человека

РИТМ ОБНОВЛЕНИЯ



Гиппокамп: 1 день.
Часть мозга, которая отвечает за обучение и память, каждый день пополняется тысячами новых нейронов. Но не все они выживают.

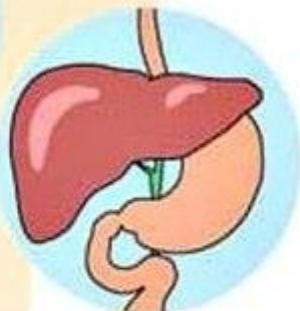
Зрение:
Хрусталик и те клетки мозга, которые обрабатывают зрительную информацию, имеют тот же возраст, что сам человек.



Сердце: возраст остается загадкой.



Мышцы: 15 лет.



Печень: 1 год.
Ее клетки регенерируют за 300 – 500 дней. Поэтому можно взять у живого человека часть печени и пересадить нуждающемуся – печень разрастется.



Кости: 10 лет.



Кожа: 2 недели.



Кишечник: 16 лет.
Если исключить клетки эпителия кишечника, которые меняются каждые 5 дней, средний возраст кишечника 15,9 года.

Желудок: 5 дней.
Клетки эпителия желудка, которые фильтруют питательные вещества внутрь организма, заменяются очень быстро.



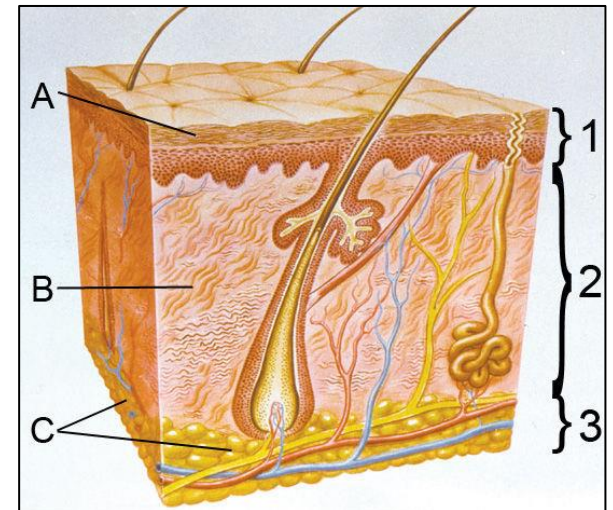
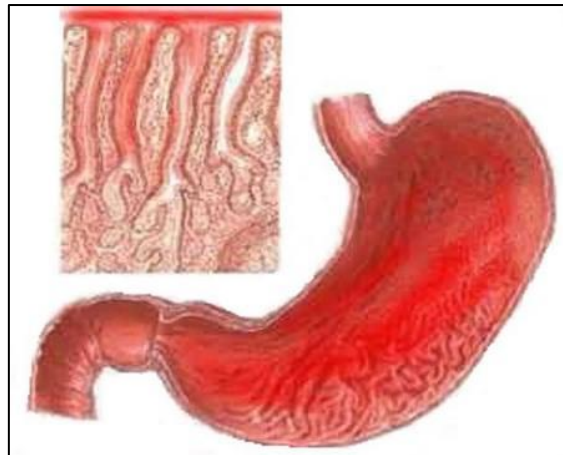
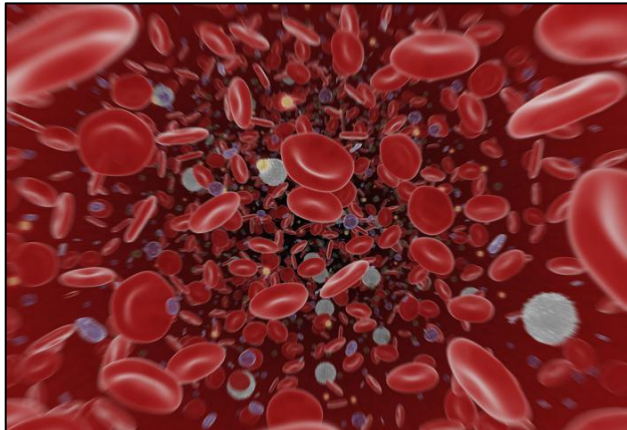
Кровь: 150 дней.

Физиологическая регенерация у человека

Принято разделять клетки тканей животных организмов и человека на три основные группы:

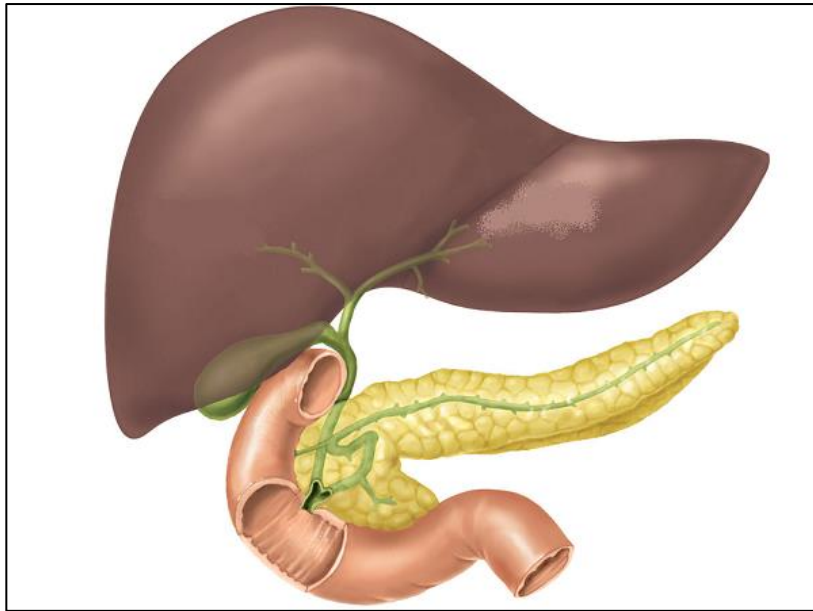
- Лабильные,
- Стабильные
- Статические.

К лабильным относят клетки, которые быстро и легко возобновляются в процессе нормальной жизнедеятельности организма. Это клетки крови, эпителия слизистой оболочки ЖКТ, эпидермиса.



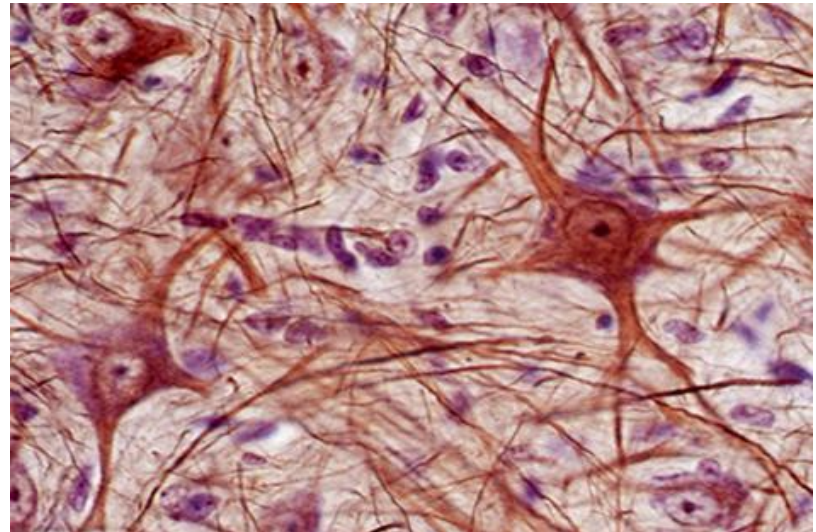
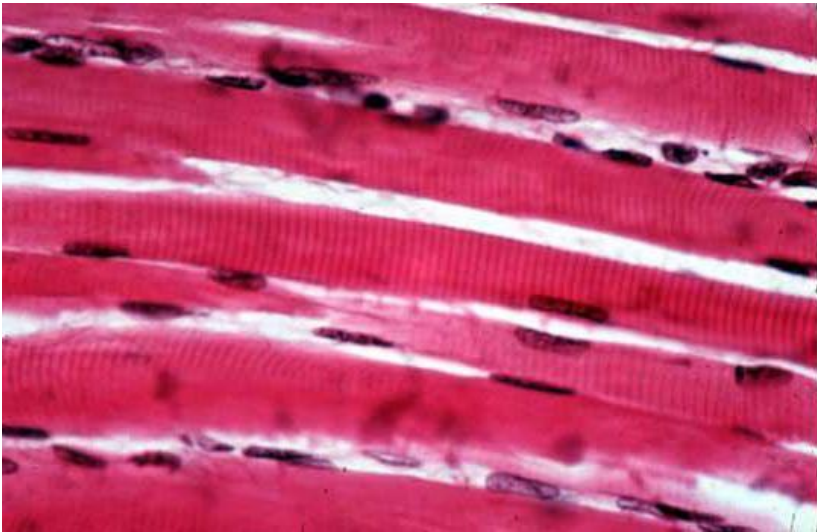
Физиологическая регенерация

К стабильным клеткам относят клетки печени, поджелудочной железы, слюнных желез и др. Они имеют ограниченную способность к размножению, что проявляется при повреждении органа.



Физиологическая регенерация

К **статическим** клеткам относят клетки поперечно мышечной и нервной тканей. Клетки статических тканей, как считает большинство исследователей, не делятся. Однако процессы физиологической регенерации в нервных клетках осуществляются на субклеточном, ультраструктурном уровнях. По мышечной ткани, последнее время взгляд несколько изменился. Были открыты так называемые клетки-сателлиты, находящиеся под оболочкой, или сарколеммой, мышечного волокна и способны погружаться внутрь волокна делиться и превращаться в ядра и цито-либо саркоплазму, мышечного волокна.



Патологическая регенерация

Патологическая регенерация: образование келоида, избыточная регенерация периферических нервов и избыточное образование костной мозоли при срастании перелома, вялое заживление ран и метаплазия эпителия в очаге хронического воспаления



Патологическая регенерация

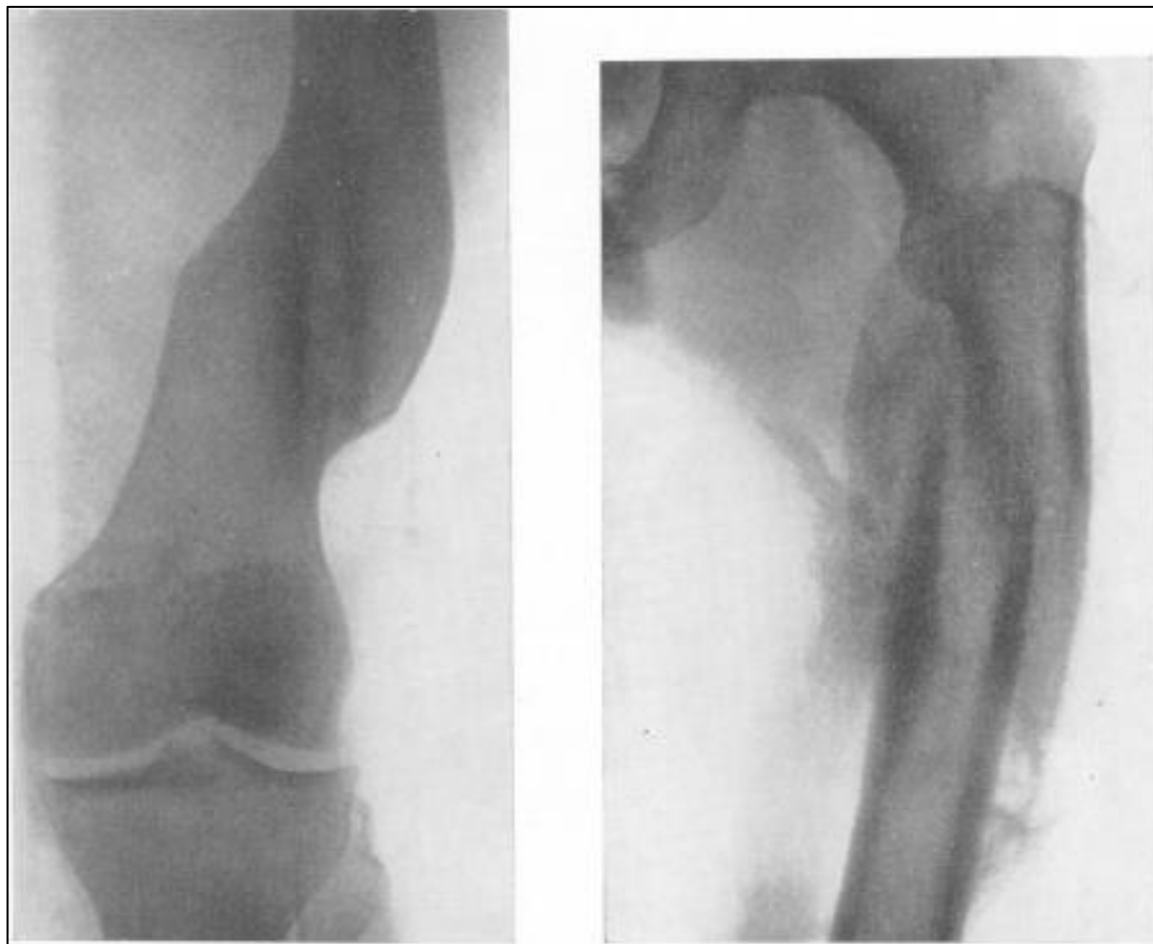


Рис. Боковая костная мозоль со штыкообразной деформацией кости после перелома диафиза бедра.

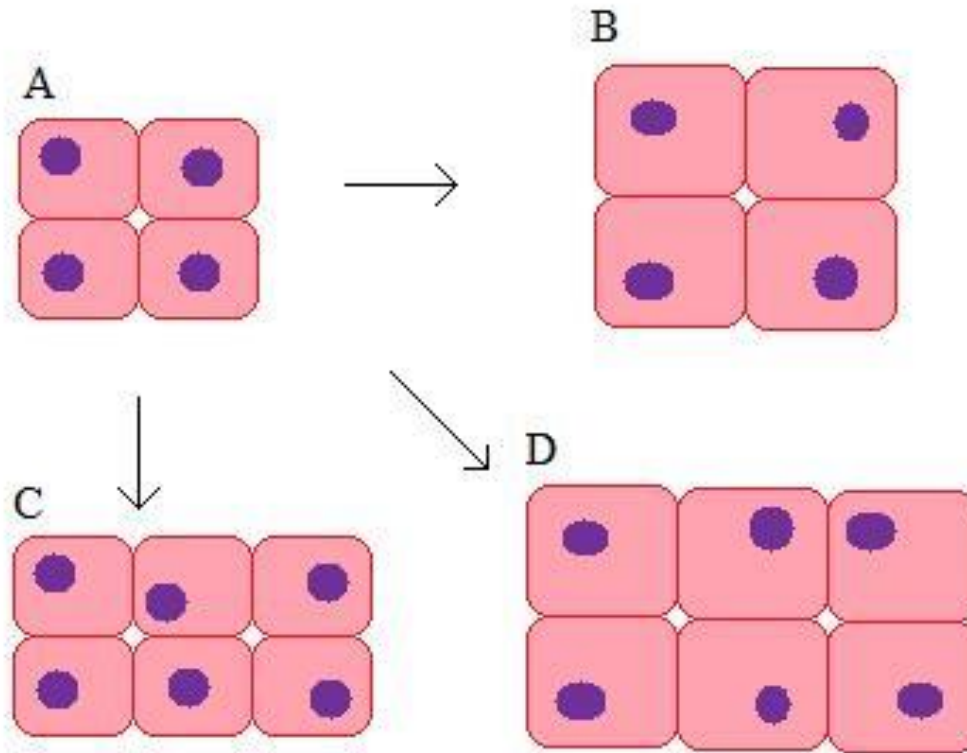
Рис. Избыточная костная мозоль после открытого перелома диафиза бедренной кости.

Патологическая регенерация

Метаплазия эпителия



Патологическая регенерация



Нормальные клетки (A), гипертрофия (B), гиперплазия (C) и комбинация (D).

Гипертрофия (от др.-гречю ὑπερ- — «через, слишком» и τροφή — «еда, пища») — увеличение объема и массы органа, клеток под влиянием различных факторов.

Гипертрофия может быть истинной и ложной:

- 1) При ложной гипертрофии увеличение органа обусловлено усиленным развитием жировой ткани.
- 2) В основе истинной гипертрофии лежит увеличение объёма специфических функционирующих элементов органа.

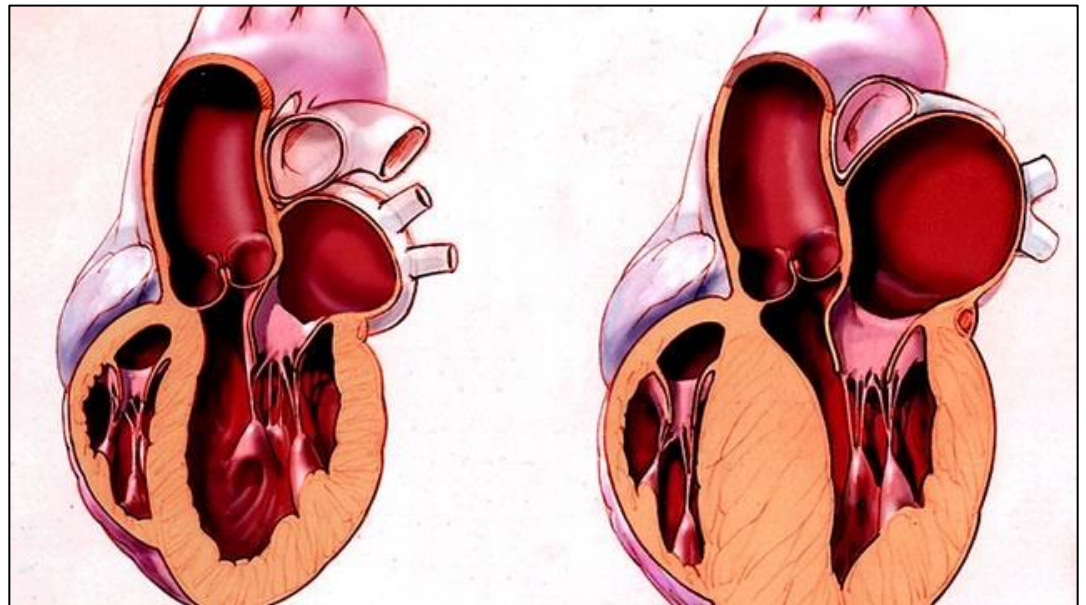
Истинная гипертрофия часто развивается вследствие увеличенной функциональной нагрузки на тот или иной орган (так называемая рабочая гипертрофия). Примером такой гипертрофии служит мощное развитие мускулатуры у лиц, занимающихся физическим трудом, спортсменов.



Норма

Гипертрофия миндалин

Небные миндалины



Гиперплазия (Новолат. *hyperplasia*; др.-греч. ὑπερ- — сверх- + πλάσις — образование, формирование) — увеличение числа структурных элементов тканей путём их избыточного новообразования.



Уровни регенерации

- клеточный (внутриклеточный),
- тканевой,
- органный.



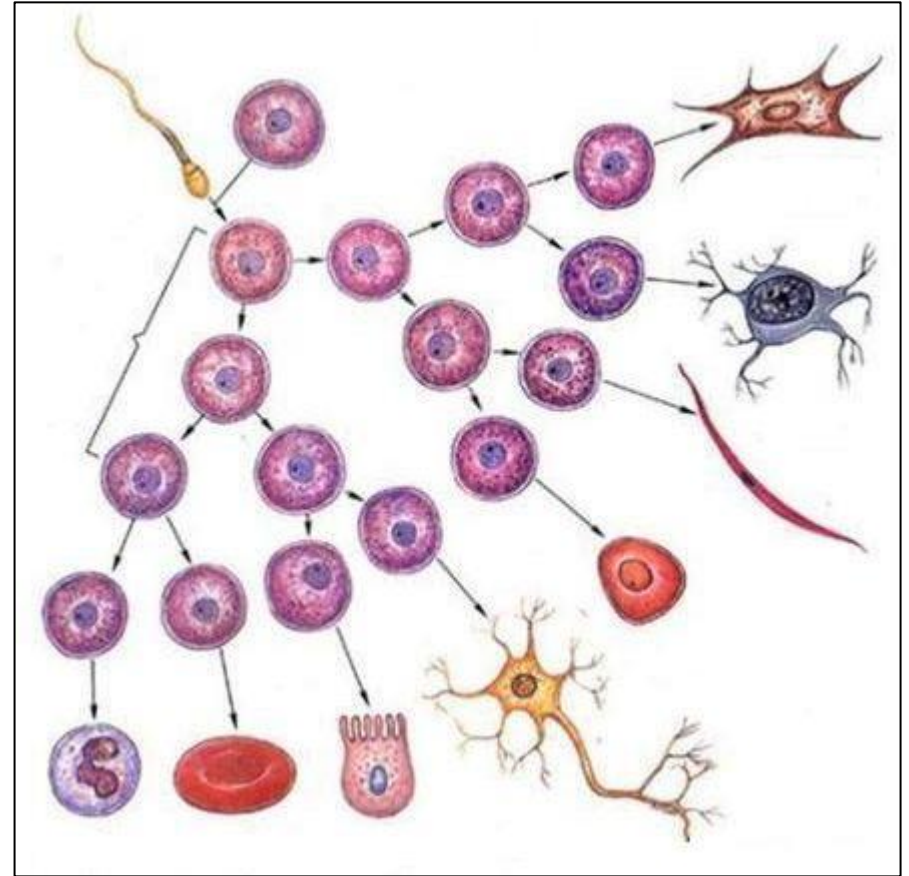
Физиологическая регенерация

Наиболее универсальной его формой является внутриклеточная регенерация. Высокая ее интенсивность обеспечивает продолжительность жизни клеток, соответствует времени жизни всего организма. Физиологическая регенерация сохраняет целостность и нормальную жизнедеятельность отдельных тканей, органов и всего организма.



Фазы регенераторного процесса

- пролиферация
- дифференцировка

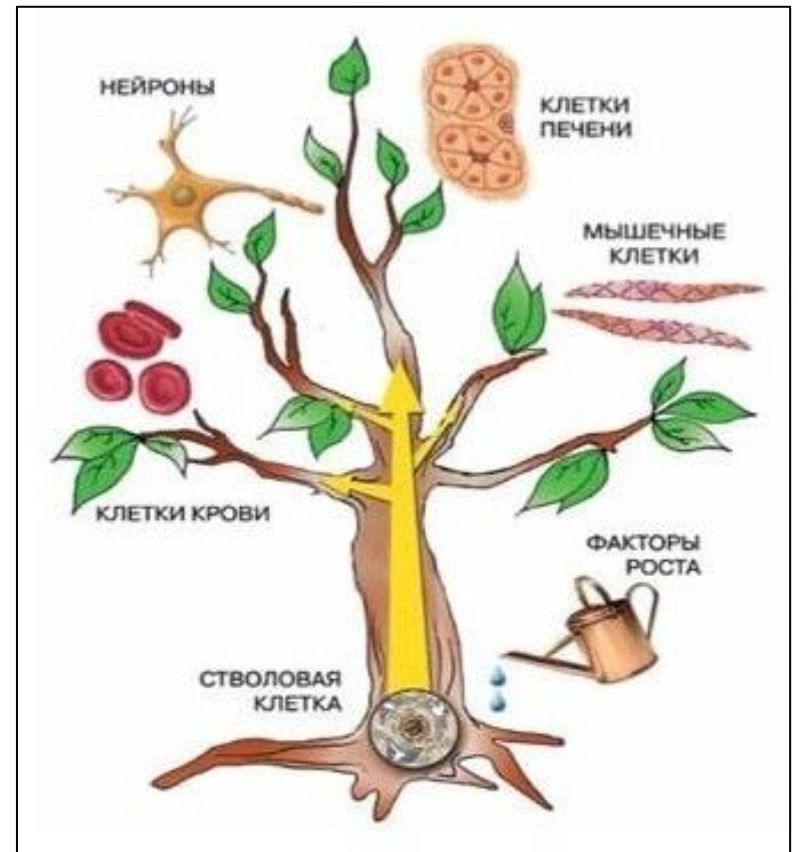


Регуляторные механизмы регуляции регенерации:

- гуморальные,
- иммунологические,
- нервные,
- функциональные.

Факторы, регулирующие регенерацию:

1. гормоны (биологически активные вещества),
2. медиаторы (индикаторы метаболических процессов),
3. кейлоны (вещества гликопротеидной природы, синтезируемые соматическими клетками для торможения клеточного созревания),
4. факторы роста,
5. микроокружение клеток.



«Соматический эмбриогенез» - развитие целого нового организма из одной соматической клетки (табак, морковь).



С точки зрения биотехнологии соматический эмбриогенез имеет много преимуществ перед органогенезом.

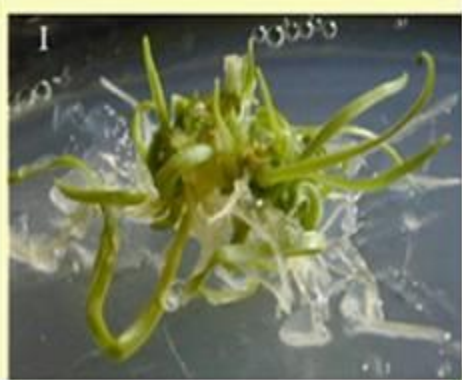
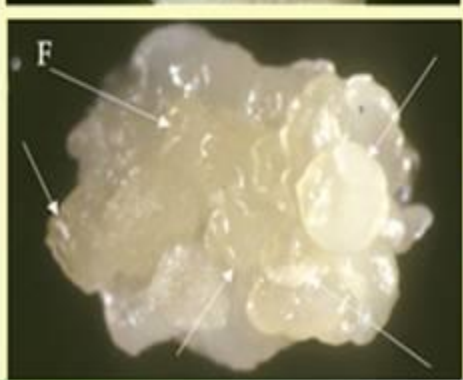
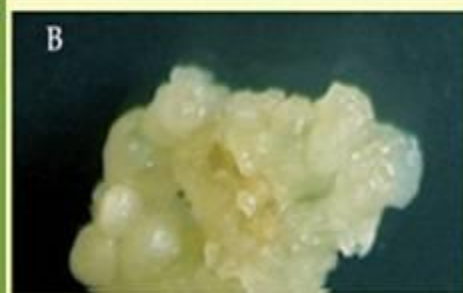
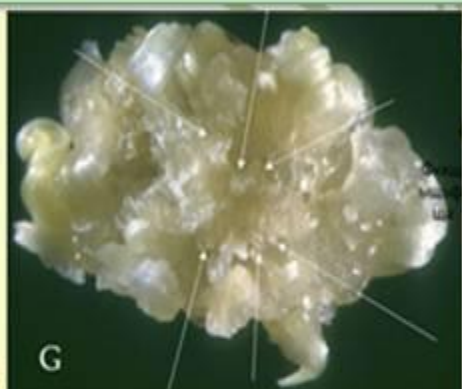
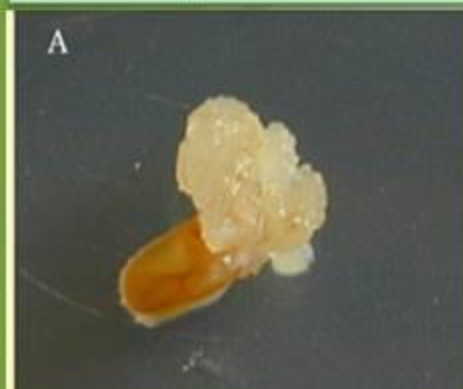
Регенерант на основе соматического зародыша полностью сформирован, тогда как побеги, полученные в результате органогенеза надо укоренять, а лишний труд неэкономичен для биотехнологии. Соматический эмбриогенез незаменим и для фундаментальных исследований.



Соматический эмбриогенез – «размножения из бесконечно малого» (П. Мэтсон).

Соматический эмбриогенез — экспериментально вызванное развитие новых организмов из отдельных соматических клеток или из комплексов их.

Индукция каллуса и соматический эмбриогенез в культуре ткани пшеницы



А. Индукция каллуса из зрелых семян

В. Индукция каллуса из незрелых соцветий

С-Е. Формирование соматических эмбрионов (показаны стрелками)

(C) after 15 days of culture,

(D) after 12 days of culture,

(E) after 25 days of culture,

(F) after 20 days of culture.

Г. Длительно культивируемый каллус (2,5 мес) с признаками вторичного эмбриогенеза

Н. Развитие соматического эмбриона

И. Формирование растений из соматических эмбрионов через 1,5 месяца после инициации каллусогенеза

Регенеративная медицина — восстановление пораженной болезнью или повреждённой (травмированной) ткани с помощью активации эндогенных стволовых клеток или с помощью трансплантации клеток (клеточной терапии).



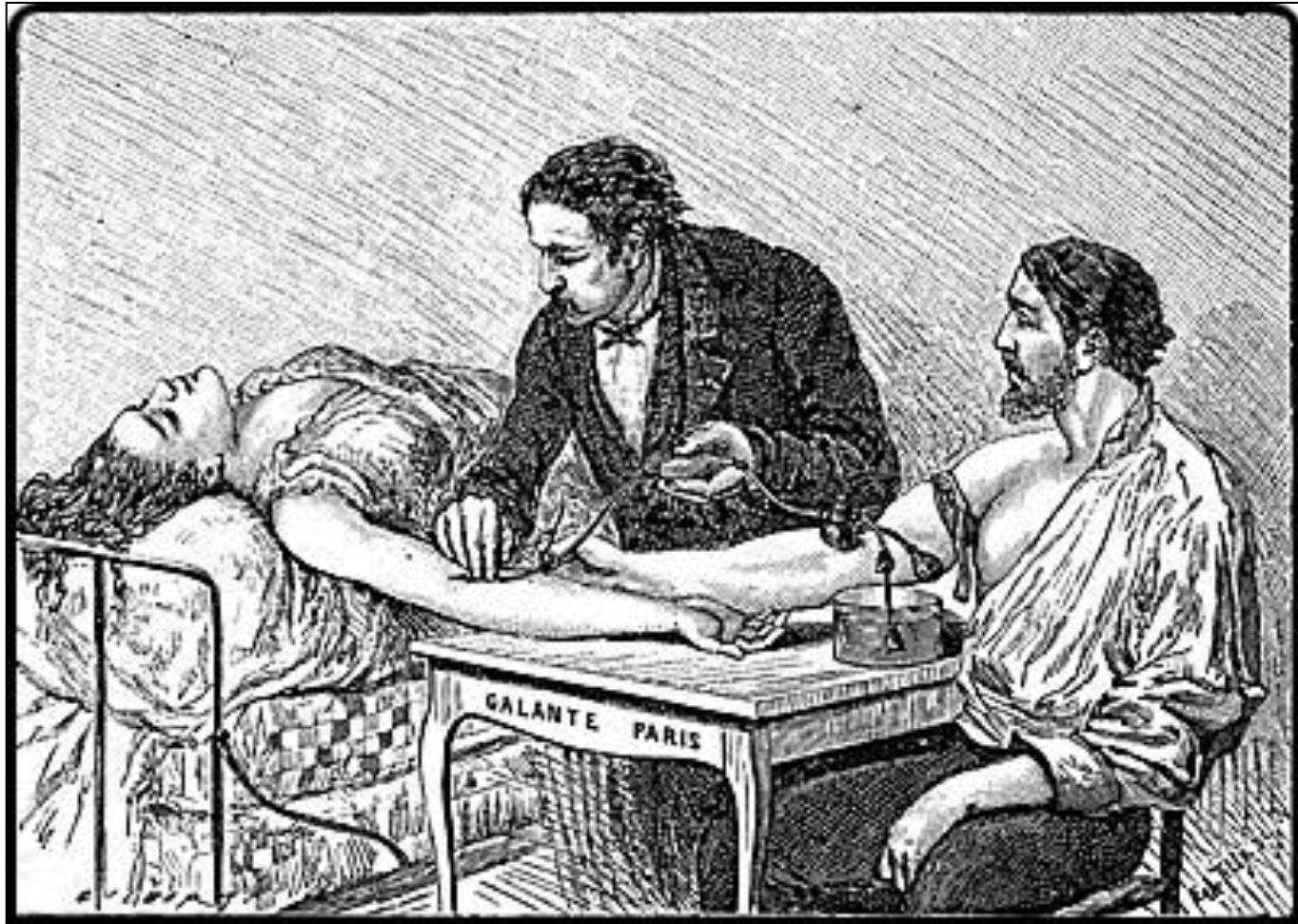
Братя хирурзи Косма́ и Дамиа́н (третье столетье)



1667 - J-B. Denis (Франция) и R. Lower (Англия)



1818 – *J. Blundell* (Англия)



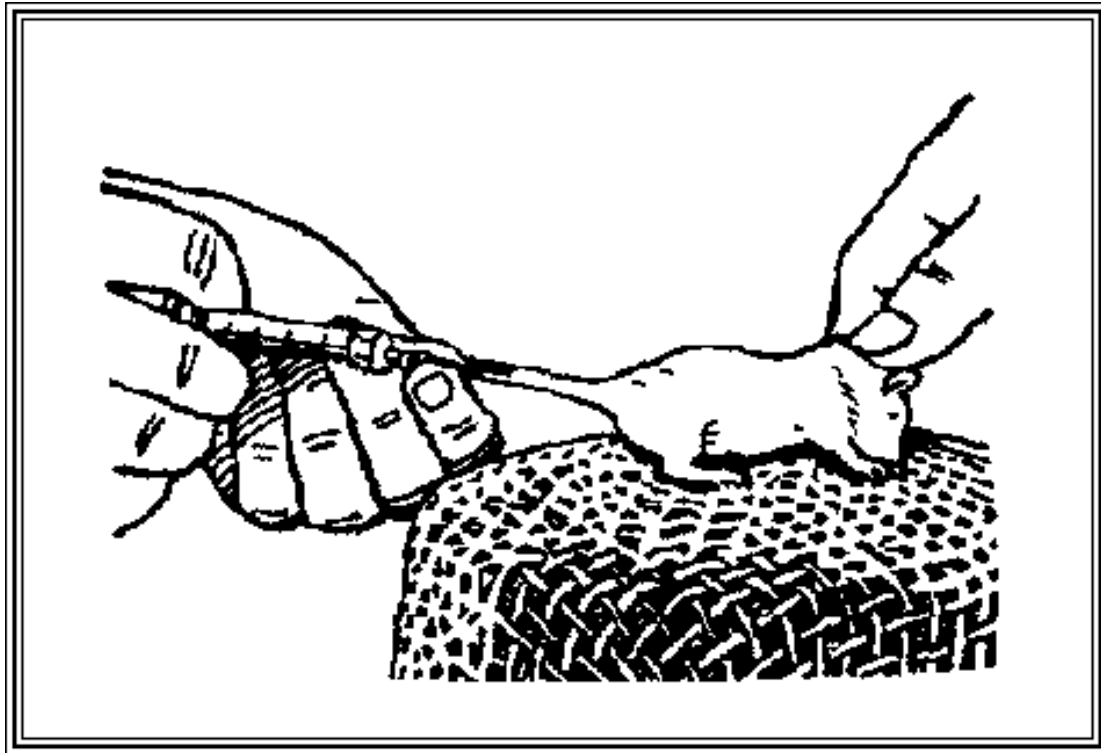


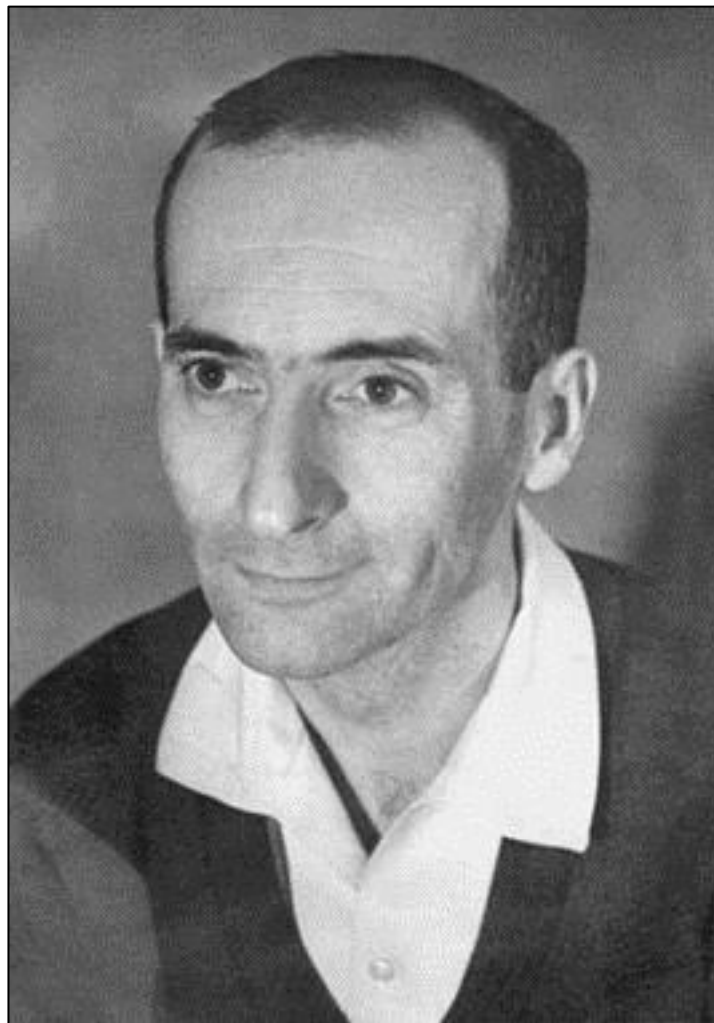
Александр Александрович Максимов (1874 – 1928)

«Золотой стандарт»

доказательства кроветворных стволовых клеток

В 40-60хгг. XX века - внутривенная инъекция костного мозга или кроветворных стволовых клеток селезеночного происхождения мышам с летальным радиационным поражением приводила к колонизации селезенки пораженных животных вновь введенными клетками, дифференцировке их в во все клеточные фенотипы крови и спасению животных

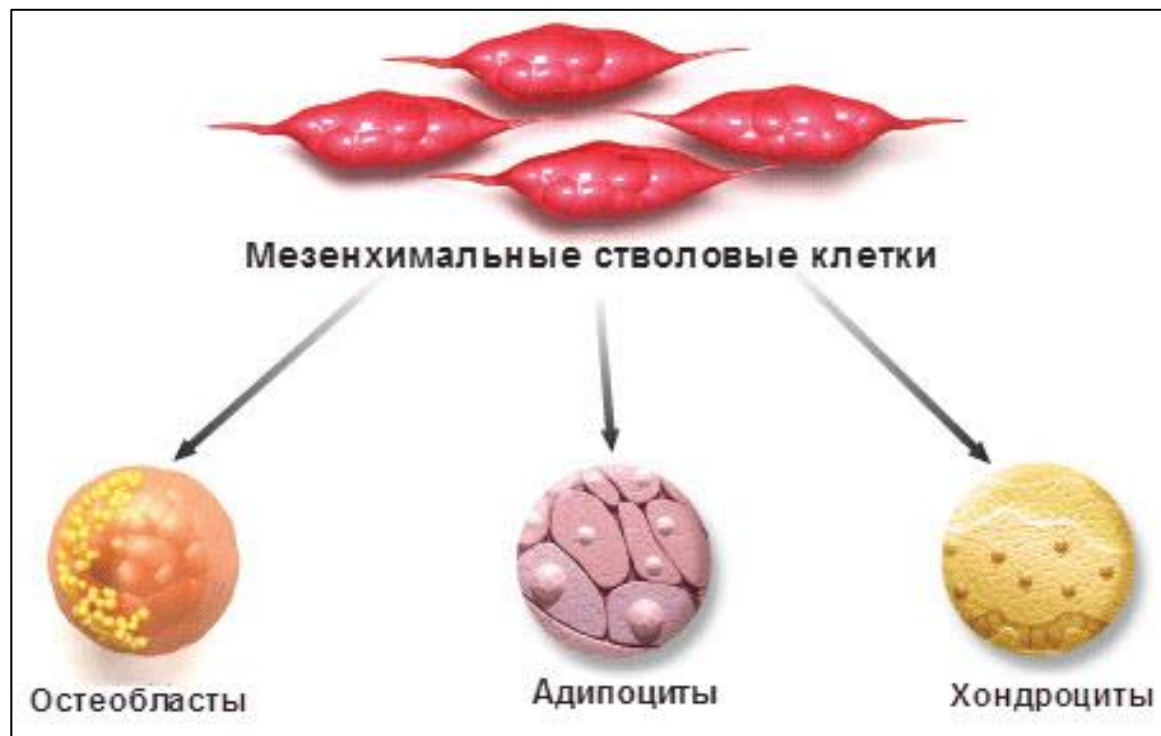




Александр Яковлевич Фриденштейн (1924 — 1997)

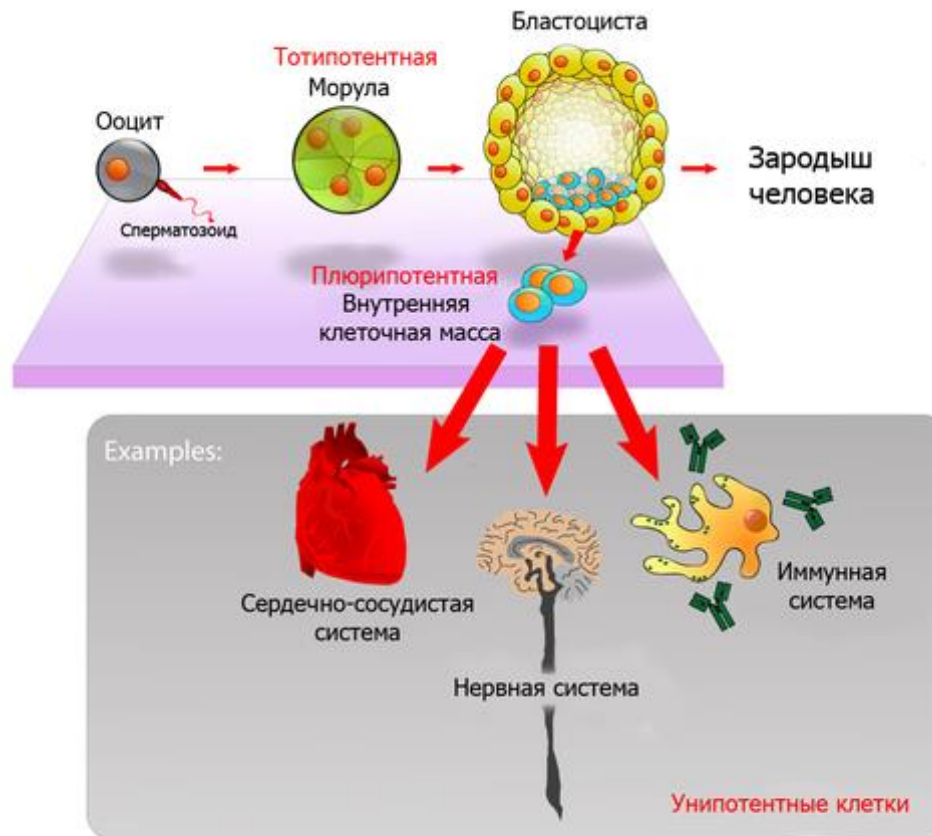
Впервые описал и экспериментально подтвердил существование в костном мозге и лимфоидных органах стволовых стромальных клеток, получивших в последующем международное название **Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.**

А. Я. Фриденштейн установил, что МСК не только важны в качестве стромальной стволовой ниши для дифференцировки КСК в костном мозге, но также генерируют *in vitro* предшественников, главным образом адипоцитов и остеоцитов. Описал их культуральные свойства, роль фидерного слоя и потребность в ростовых факторах



В 1968г. R. Gardner инъектировал ЭСК крысы в
бластоцеле мышинной бластоцисты
– первая мышь-химера.





Эмбриональные стволовые клетки выделили из мышиных эмбрионов в 1981 году Мартин Эванс (лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине 2008 года) и Мэтью Кауфман, а также независимо от них Гэйл Мартин.

В ноябре 1998 года в группе Джеймса Томсона в Университете Висконсина ученые выделили такие клетки из бластоцисты человека.

В 2012 году Нобелевская премия по физиологии и медицине вручена **Джону Гардону и Шинья Яманака** «за открытие факта, что зрелые клетки могут быть „перепрограммированы“ обратно в плюрипотентное состояние».

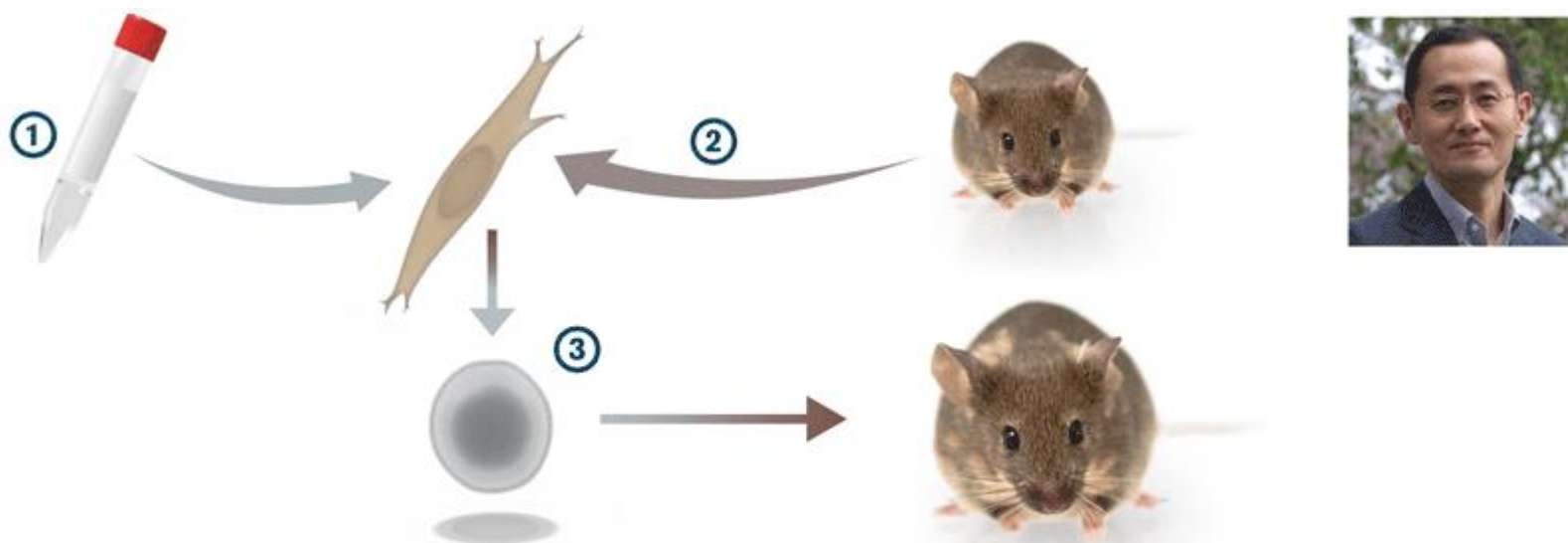


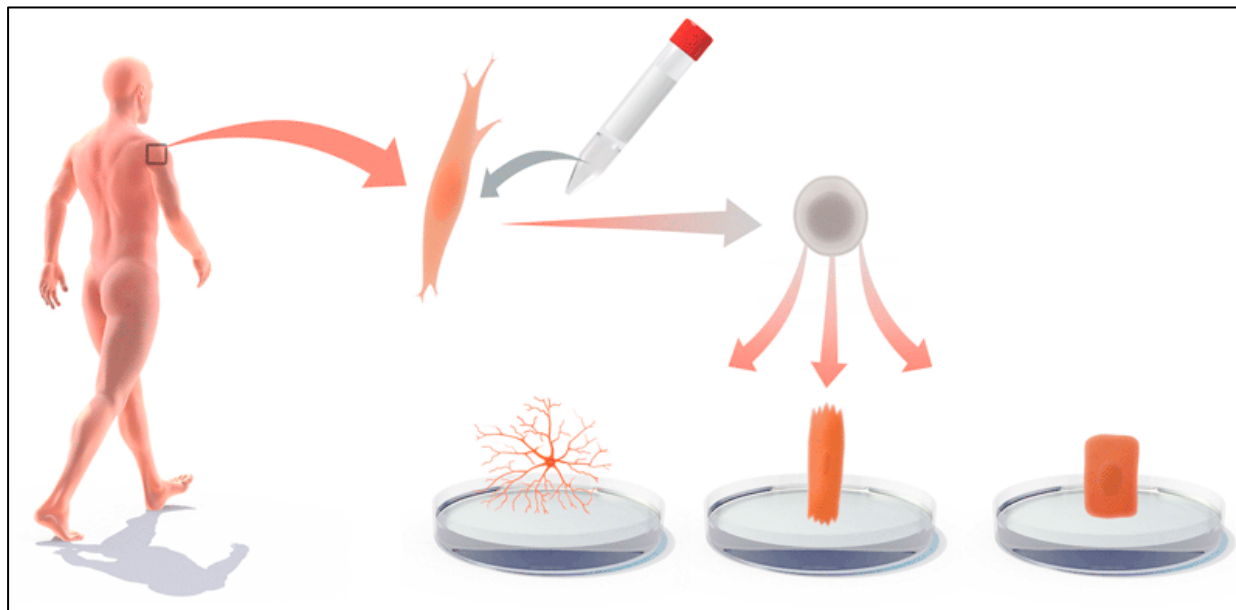
Рисунок. Способ перепрограммирования специализированной клетки в стволовую. Начиная с набора 24 транскрипционных факторов и постепенно сужая этот перечень (1), Такахаши и Яманака установили, что всего четыре гена (Myc, Oct3/4, Sox2 и Klf4) могут преобразить фибробласт, вернув его в состояние плюрипотентности (2). Полученные ИПСК (3) могут давать начало тератомам, что используется как маркер плюрипотентной клетки, а также использоваться в технологии получения химерных мышей (традиционно, для этого использовали ЭСК)

Хронология

- 1908 Александр Максимов – концепция стволовой клетки
- 1920-30е гг. С. Воронцов – основоположник фетотрансплантации
- 1970 Фриденштейн А.Я. Впервые доказал существование МСК
- 1981 М.Эванс – Выделение ЭСК из зародыша мыши(США)
- 1997 Дж.Томсон, Дж.Беккер - Изолирование ЭСК из зародыша человека(США)
- 1998 Пересадка НСК человеку после инсульта (США)
- 2001 С помощью ЭСК восстановлен поврежденный позвоночник обезьяны(Япония)
- 2001 С помощью МСК восстановлены поврежденные голосовые связки у собак(Япония)
- 2001 Менаш - Пересадка аутоологичных скелетных миобластов больному с инфарктом миокарда(США)
- 2002 Разработана методика создания форменных элементов крови из ЭСК (США)
- 2003 Внутривенное введение стромальных клеток костного мозга стимулирует ангиогенез в головном мозге после инсульта
- 2003 Из гемопоэтических СК эмбриональной печени человека получили нейральные стволовые клетки и астроциты
- 2003 Из взрослых моноцитов периферической крови получили нервные, иммунные и печёночные клетки

Области применения стволовых клеток

1. Выделить специфичные клетки для изучения патогенеза заболевания.
2. Выделить клетки для трансплантации и лечения заболеваний.
3. Выделить клетки и изучать на них действие лекарств.



Выделить клетки для трансплантации и лечения заболеваний



- Гематология
- Для восстановления кожного покрова

Выделить специфичные клетки для изучения патогенеза заболевания

— возможность получать линии бессмертных клеток (ИПСК), соответствующих различным редким генетическим заболеваниям, и изучать как саму болезнь, так и действие на нее разрабатываемых лекарственных средств.

- амиотрофический латеральный склероз (болезнь Шарко)
- синдром Ретта,
- спинальная мышечная атрофия (СМА)
- недостаточность антитрипсина $\alpha 1$
- семейная гиперхолестеринемия
- различные кардиологические заболевания

Выделить клетки и изучать на них действие лекарств

Исследуют на культурах специфичных для конкретных болезней ИПСК и действие разрабатываемых лекарств. В частности, на модели наследственной вегетативной дистонии проведен скрининг базы химических веществ и найден прототип лекарства кинетин, который способен частично обратить последствия нарушенного сплайсинга гена *IKBKAР*, вызывающего эту болезнь.



Банк стволовых клеток КГМУ



PRODUCTS

Grafix[®]

Stravix[®]

Cartiform[®]

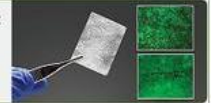
BIO4[®]



Smart Medicine.[®] Right Now.[®]

Innovation on the shelf:
solving the puzzle of
live-cell preservation

[Learn more](#)



- ♥ About
- 🩺 Therapeutic Areas
- 🔬 Technology
- 📦 Products
- 💎 Investors
- ⋯ Careers
- 🏆 Certifications
- 📰 News
- 📍 Connect
- 🔍 Search

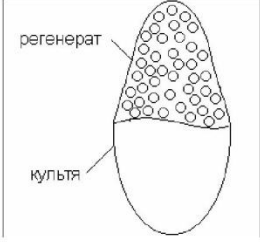
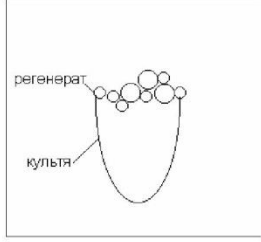

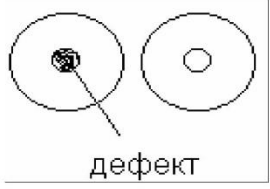
<http://www.osiris.com/>

В апреле 2008 –
создание Института регенеративной медицины (США)



- Ожоги
- Незаживающие раны
- Черепно-лицевая реконструкция
- Регенерация или трансплантация роговицы
- Компаратментный синдром

Репаративная регенерация

Способы	Эпиморфоз	Морфаллаксис	Эндоморфоз (регенерационная гипертрофия)	Регенерация путем индукции
Схема				
Особенности	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отрастание от раневой поверхности. 2. Регенерат отграничен от культи. 3. Митотические деления клеток. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Перегруппировка клеток в месте повреждения. 2. Нет четкого отделения регенерата от культи. 3. Может завершиться гетероморфозом. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гиперплазия (митотические деления клеток) и гипертрофия клеток 2. Восстановление размеров органа 3. Восстановления формы органа не происходит 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заполнение дефекта в месте повреждения
Примеры	<ol style="list-style-type: none"> 1. Восстановление целостности костей после переломов. 2. Восстановление хвоста у ящерицы. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Характерно для беспозвоночных (регенерация у планарий, регенерация ноги таракана) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Восстановление печени, легких 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Восстановление целостности костей черепа



Эмбриональные
стволовые клетки (ЭСК)

мезодерма (средний слой)

эндодерма
(внутренний слой)

эктодерма
(внешний слой)

