

ОБЗОРЫ

Современная стратегия регенеративной терапии и безопасность применения аллогенных стволовых клеток пуповинной крови при нейродегенеративных заболеваниях

А.Б. Смолянинов^{1,2}, О.Г. Хурцилава¹, В.В. Тыренко³, А.В. Новицкий³, Д.А. Иволгин²

¹ Санкт–Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Санкт–Петербург

² Покровский банк стволовых клеток, Санкт–Петербург

³ Военно–медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт–Петербург

Modern strategies of regenerative therapy and safety of allogeneous human umbilical cord blood stem cells administration for neurodegenerative diseases

A.B. Smolyaninov^{1,2}, O.G. Hurtsilava¹, V.V. Tyrenko³, A.V. Novitsky³, D.A. Ivolgin²

¹ Saint–Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies of Roszdrav, Saint–Petersburg

² Pokrovsky Stem Cells Bank, Saint–Petersburg

³ S.M. Kirov Military Medical Academy of the RF Ministry of Defense, Saint–Petersburg

Биотехнологический рынок по заготовке и применению стволовых клеток пуповинной крови постоянно развивается. Эффективность регенеративной терапии, основанной на применении стволовых клеток пуповинной крови, зависит от количества и разнообразия образцов пуповинной крови с проведенным HLA–типированием. Пуповинная кровь – естественный источник важного для человека биоматериала, богатого стволовыми клетками. 114 пациентам с нейродегенеративными заболеваниями проводили трансплантацию аллогенной пуповинной крови. Стволовые клетки пуповинной крови использовали, не подбирая их по системе HLA, а только по группе крови и резус–фактору. Возможность использования аллогенных стволовых клеток пуповинной крови в регенеративной терапии и отсутствие иммуносупрессии будут преодолевать несколько существенных препятствий, существующих в клеточной терапии на сегодняшний день. В практическом плане сегодня становится понятно, что широкое применение регенеративной терапии аллогенными стволовыми клетками пуповинной крови самым серьезным образом изменит существующие сегодня и одобренные многими поколениями врачей подходы к разработке и доставке лекарственных препаратов на основе стволовых клеток пуповинной крови.

Ключевые слова: стволовые клетки пуповинной крови, регенеративная терапия, аллогенная пуповинная кровь, нейродегенеративные заболевания.

В развитии клеточных технологий существует традиционное разделение на два направления возможного применения стволовых клеток пуповинной крови (СК ПК): аллогенное и аутологичное. Сторонники первого направления исходят из того, что привлекательное коммерческое использование разработок возможно только лишь при массовой продаже препаратов, которые подходят значительной части будущих пациентов и не несут в себе риски иммунного отторжения содержащегося в них клеточного

Biotechnological market in harvesting and application of umbilical cord blood stem cells, is permanently developing in the world. Efficiency of regenerative therapy, based on use of cord blood stem cells depends on the number and diversity of HLA–typed cord blood units. Human umbilical cord blood is a genuine source of the stem cells rich biological material, important for human. 114 patients with neurodegenerative diseases were transplanted with allogeneous umbilical cord blood. Cord blood stem cells were used without selection by HLA antigens, but only by ABO blood group and Rh factor. The possibility of using of allogeneous umbilical cord blood stem cells in regenerative therapy, and the lack of immunosuppression will overcome significant obstacles existing in cell therapy to date. In practical terms, it's becoming clear that extensive application of allogeneous umbilical cord blood stem cells regenerative therapy will seriously changes approaches to the development and delivery of umbilical blood stem cells–based drugs existing nowadays and approved by many generations of doctors.

Key words: cord blood stem cells, regenerative therapy, allogeneous cord blood, neurodegenerative diseases.

материала. По их мнению, аутологичное применение клеточных технологий не сможет стать коммерчески привлекательным, ибо персонализированный подход к созданию лечебной субстанции весьма трудно сделать доступным по цене для массового клиента.

Компания Osiris (США) разработала препарат, который содержит в себе аллогенные стволовые клетки костного мозга. Этот препарат прошел одобрение FDA и начинает применяться в США. Основное направление его применения это травматология и

ортопедия, кардиология, гематология (лечение реакции трансплантат против хозяина, РТПХ), острая лучевая болезнь и ее реакции. Препарат у компании Osiris закупило МО США для нужд Пентагона при возникновении угрозы применения ядерного оружия или аварий на АЭС. Препарат на основе аллогенных стволовых клеток костного мозга обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом.

Сторонники аутологичного подхода утверждают что, во-первых, время «лекарств-блокбастеров» уходит в прошлое и развитие клеточных и особенно генных методов диагностики будет позволять весьма точно определять причины отклонений и заболеваний конкретного пациента и, получив эти знания, потом предлагать универсальное лечение по принципу: «one size fits all» («один размер для всех»). Во-вторых, уже сегодня видны 2 пути снижения стоимости аутологичного лечения.

Первое — это создание аппаратуры, которая позволяет получать необходимую клеточную лечебную субстанцию «стандартным» образом; в этом случае искомая «массовость» достигается через массовую продажу оборудования в лечебные учреждения широкого профиля. Такое оборудование названо: аппарат для получения моноклеарной фракции пуповинной крови и костного мозга Syrax S100 (Biosafe, Швейцария) и аппарат для получения стволовых клеток жировой ткани при липосакции компании Cytori (США).

Второе — это создание лечебных центров, которые специализируются на массовом («конвейерном») обслуживании пациентов с определенной патологией (например, больных сахарным диабетом, хроническими гепатитами, ИБС, нейродегенеративными заболеваниями и др.). Источником коммерческой привлекательности такого подхода, позволяющим сделать стоимость лечения доступной для широкого круга больных, становится не столько сам метод лечения, сколько вся создаваемая в таком центре система сервиса для больных с определенной патологией.

На протяжении последних 5 лет широко развивается компания Gamida Cell (Израиль). Она разработала способы культивирования СК ПК для получения нужного числа CD34⁺ клеток пуповинной крови при трансплантации в онкогематологии при именном хранении образца. Разработаны методики культивирования и применения этого направления в деятельности банков пуповинной крови. Компания Gamida Cell предлагает методику для широкого применения аллогенных СК ПК у пациентов с РТПХ, ОЛБ, ишемией нижних конечностей, при травмах и переломах, ишемической болезни сердца.

Мировым клеточным сообществом сегодня выработаны задачи по стратегическому позиционированию банков стволовых клеток пуповинной крови в сфере клеточных технологий в современном экономически развитом государстве.

1. Банкам стволовых клеток следует и дальше активно развивать свое основное направление — выделение, заготовка и именное хранение клеточного материала для последующего персонализированного применения. Необходимо отслеживать появление новых видов специализированного оборудования для расширения круга источников получения клеточного материала (пуповинная кровь, жировая ткань, периферическая кровь, костный мозг и т.п.).

2. Банки стволовых клеток должны (и могут) стать одними из лидеров по «банкированию запасов здоровья» в самых различных формах и из самых различных источников. Для того, чтобы сделать использование новых видов оборудования для получения клеточных лечебных субстанций коммерчески оправданным для банков стволовых клеток, следует создавать определенный круг партнеров среди лечебных учреждений различного профиля, с которыми банки могли бы делить издержки по приобретению и эксплуатации подобного оборудования (сегодня это модели «Cytori», «Biosafe-Sypax-S100»).

3. Другим потенциально интересным направлением стратегического развития банков стволовых клеток может стать создание специализированного центра по обслуживанию пациентов одного определенного профиля с максимальными технологическими возможностями по созданию индивидуальной ауто- или аллогенной клеточной лечебной субстанции. Очевидно, что функционирование такого центра должно происходить в тесном сотрудничестве с лечебными учреждениями данного профиля, в рамках которого банки стволовых клеток не конкурируют, а дополняют традиционные методы лечения самыми передовыми технологическими решениями. Поскольку в данном направлении упор должен делаться не столько на «продукт», сколько на «сервис» для больного, то такое партнерство банков стволовых клеток с лечебным учреждением должно предоставлять больному полный спектр существующих методов лечения (в котором клеточная составляющая будет одним из компонентов).

4. Еще одной темой для деятельности банков стволовых клеток может быть выполнение компанией роли канала для продвижения аллогенных, содержащих клеточный материал лекарственных средств на фармакологический рынок. Это могут быть, например, препараты для травматологии и ортопедии, комбустиологии, стоматологии, косметологии, лечение аллопеции.

Основными заболеваниями нервной системы, в лечении которых возможно применение СК ПК и регенерационной терапии являются: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, повреждения спинного мозга, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, ишемический инсульт. Наибольшей трудностью в данной области применения СК ПК является создание правильного направления сигнала и интеграции при восстановлении нервных структур. Единственным позитивным исключением может быть лечение болезни Паркинсона.

Сегодня ежегодно производится порядка 6 тыс. трансплантаций СК ПК, а всего собрано и хранится более 500 тыс. образцов ПК только в США. На сегодняшний день существует более 70 видов заболеваний, при лечении которых можно применять СК ПК. Одно из преимуществ использования аллогенных СК ПК состоит в том, что будучи «иммуннонаивными», они значительно реже могут привести к отторжению у реципиента, чем взрослые клетки, взятые из донорского костного мозга или периферической крови. В табл.1 представлена сравнительная характеристика экономических и клинических преимуществ СК ПК и костного мозга, любезно предоставленная G.A. Bonfiglio и L.D. Petz — сотрудниками Глобальной терапевтической компании пуповинной крови и Банка пуповинной крови StemCyte (США).

Преимуществом ПК является относительная простота получения по сравнению с другими источниками СК. К недостаткам применения СК ПК можно отнести следующие. Во-первых, будучи более «примитивными» по сравнению со взрослыми СК костного мозга или периферической крови, они включаются в работу более медленно, а во-вторых, количество СК ПК относительно невелико и в ряде случаев их может быть недостаточно.

Еще одним соображением против забора и хранения СК ПК, которое порой высказывается врачами, является то, что вероятность использования заготовленных СК ПК для лечения заболеваний, довольно низка (менее 1%), а процедура эта в частных банках стоит от 1 до 3 тыс. долларов США. Кроме того, сами банки стволовых клеток должны оставаться в бизнесе десятилетия для того, чтобы заготовленные образцы можно было использовать в течение жизни бенефициара или членов его семьи. Поэтому, есть мнение, что такой заготовкой должно заниматься только государственные учреждения и делать это бесплатно для родителей, а образцы должны направляться в Национальный регистр доноров СК ПК и использоваться для всех, кому это может быть нужно по медицинским показаниям.

Основными коммерческими направлениями по использованию СК ПК на сегодня являются:

1. Закладка и хранение образцов СК ПК в специализированных банках стволовых клеток.
2. Трансплантация СК ПК в терапевтических целях (для регенеративной терапии у больных).
3. Использование СК КП в исследовательских целях для нахождения методов лечения тяжелых заболеваний.
4. Использование СК КП при разработках новых лекарственных препаратов (выявление клеточных реакций и для токсикологического скрининга).

Биотехнологический рынок по заготовке и применению СК ПК в мире постоянной развивается. Эффективность терапии, основанной на применении СК ПК, зависит главным образом от количества и разнообразия образцов ПК с проведенным HLA-типированием. ПК представляет собой естественный источник важного для человека биоматериала, богатого гемопоэтическими стволовыми клетками

(ГСК), предоставляемого природой при рождении ребенка. В дополнение к ГСК ПК содержит также мезенхимальные стволовые клетки (МСК), способные к дифференцировке в клетки костной, хрящевой и жировой тканей, а также в кардиомиоциты, гепатоциты и нейроны. Считается, что эти клетки способны к большей дифференцировке, чем «взрослые» СК.

Темпы развития рынка СК ПК выглядят следующим образом. В 1999 г. в мире было собрано и заготовлено 24 тыс. образцов СК ПК, на конец 2004 г. их насчитывалось уже 250 тыс, к настоящему времени эта цифра преодолела уже уровень 500 тыс. единиц хранения. По некоторым оценкам рынок СК ПК в США может возрасти до уровня в 25% от общего числа родов уже к 2012 г.

Основным фактором, способствующим развитию рынка заготовки и банкирования СК ПК, является рост осведомленности у населения относительно возможностей и преимуществ заготовки СК ПК. В последние годы возрастает поддержка этой идеи в медицинской среде, среди врачей разных специальностей. Растут биотехнологические возможности, появилась возможность культивирования и получения большего количества СК из одного небольшого образца ПК, а также возможность лечения взрослых пациентов (при условии культивирования СК ПК). В последние годы доказана возможность использования СК ПК для лечения членов семьи (при условии выполнения и допуска по HLA-типированию при онкогематологических заболеваниях или при негематологических заболеваниях по группе крови и резус фактору).

Правительство США выделило 79 млн. долларов США на развитие государственных банков СК ПК. Из заготовленного количества будет выделено 10% образцов ПК на проведение научных исследований в Университетах США. США ежегодно проводят 11,7 тыс. операций по трансплантации ГСК, 1,7 тыс. трансплантаций СК ПК. По мнению G.A. Bonfiglio годовая потребность в образцах СК ПК для целей аллогенной трансплантации только в США составляет порядка 100 тыс., и на 2010 г. объем трансплантаций СК ПК составил 40% всего рынка трансплантаций при онкогематологических заболеваниях.

Таблица 1. Сравнительная характеристика экономических и клинических преимуществ стволовых клеток пуповинной крови и костного мозга (по данным, предоставленным G.A. Bonfiglio и L.D. Petz)

| | Осложнения у донора | HLA-требуемое совпадение | Доступные образцы в мировых банках стволовых клеток и регистрах доноров | Время поиска трансплантата | Повторная или двойная трансплантация | Время приживления | Риск РТПХ | Подбор по национальному признаку |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------------|---|----------------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------|----------------------------------|
| Стволовые клетки пуповинной крови | Нет | 4/6 | 500 тыс. | 1 день | Да | 26 дней | Минимум | Легко |
| Стволовые клетки костного мозга | 50% | 8/8 | 14,6 млн доноров | 3–4 месяца | Невозможно | 18 дней | 50% | Трудно |

Интересен факт демографической составляющей банкирования образцов СК ПК. 65% всех образцов СК ПК, заготовленных в США, приходится на белое население, 15% — это испаноязычные граждане, 7% — афроамериканцы, 5% — американцы азиатского происхождения.

В России рынок СК КП тоже постепенно формируется и начинает занимать свою нишу на биотехнологическом рынке услуг. Основными участниками этого рынка являются «Гемабанк», «Покровский банк стволовых клеток», «ТрансТехнологии», «Крио-Центр». Общее количество рождающихся в России детей составляет порядка 1,5 млн в год, т.е. 1% от населения страны. Потенциальными клиентами по заготовке СК ПК можно считать максимум 300 тыс. человек, проживающих в крупных городах. Применяя тот же показатель рождаемости, получаем 300 тыс. малышей в год.

По оптимистичной оценке потенциального рынка в 10% от числа родившихся малышей мы имеем 30 тыс. образцов в год. Один зарегистрированный и лицензированный в России банк стволовых клеток ПК может поставить цель занять 5–10% этого рынка, что будет составлять 1,5–3 тыс. образцов ПК в год на одно предприятие. Это достаточно хороший показатель для таких компаний, как российские банки стволовых клеток. Если удастся достичь этого уровня к концу 3-го года после выхода из последнего кризиса, то к началу 2014 г. это будет хороший экономический показатель в целом для страны и системы здравоохранения.

По статистике вероятность аутологичного применения заготовленного образца для терапевтических целей колеблется от 1 на 1000 до 1 на 200 000 образцов СК ПК. Недаром, заготовку образца СК ПК в частном банке сравнивают с приобретением «биологической страховки»: если не понадобится, то пусть хранится дальше, а если вдруг возникнет потребность, оптимальное по совместимости решение находится под рукой.

Но в то же время при работе с ПК возникает ряд проблем. Объем забираемого образца ПК весьма невелик и он закладывается в частный банк стволовых клеток для последующего возможного использования конкретным человеком. Это ограничивает доступность этого материала для более широких общественных потребностей и для аллогенного применения. Банки СК ПК пока обладают ограниченной способностью культивировать в лабораторных условиях СК ПК. Отсутствует возможность повторить забор клеток у того же донора. Ограниченный объем клеточного материала в одном образце часто не позволяет его применять для трансплантации взрослому пациенту, поэтому необходимо прибегать к культивированию СК ПК.

Существует мнение о том, что при трансплантации СК ПК для предотвращения реакции РТПХ необходимо совпадение по системе HLA и иммуносупрессия [1–4]. W.Z. Yang с соавт. (2010) были приведены примеры клинического применения и иммунологические доказательства того, что для использования СК ПК в терапии негемопозитических заболеваний (выделения факторов роста, стимуляции ангиогенеза и модуляции иммунной системы) не требуется подбор СК ПК по HLA или иммуносупрессии [5–9].

114 пациентам с нейродегенеративными заболеваниями проводили трансплантацию аллогенной пуповинной крови внутривенно или в ликвор спин-

номозгового канала. СК ПК использовали, не подбирая их по системе HLA, а только по группе крови и резус фактору. Доза СК ПК составила $1-3 \times 10^7$ за одно введение, в каждом клиническом случае проводили 4–5 трансплантаций СК ПК. Для определения безопасности исследовали гематологические, иммунологические и биохимические параметры. При введении не наблюдалось серьезных побочных эффектов. Показатели крови не отклонялись от нормальных значений.

Поэтому был сделан вывод о том, что следует пересмотреть существующую концепцию о необходимости подбора СК ПК по HLA и проведение иммуносупрессивной терапии при применении СК ПК у иммунокомпетентных реципиентов.

Мононуклеарные клетки пуповинной крови содержат гетерогенную популяцию гемопозитических и мезенхимальных стволовых клеток, эндотелиальные прогениторные клетки, дендритные клетки, клетки иммунной системы [2, 6, 10, 11]. Традиционное применение СК ПК ограничено восстановлением гемопоза, а также клиническими исследованиями в области сахарного диабета I типа и детского церебрального паралича [9, 12, 13].

Доклинические исследования показали эффективность применения СК ПК при различных заболеваниях, начиная от стенокардии, бокового амиотрофического склероза и заканчивая восстановлением после инфаркта миокарда и цирроза печени [14].

При трансплантации ГСК при лейкозах необходимо проведение курса химиотерапии или облучение костного мозга для того, чтобы избавиться от собственных клеток организма, а для предотвращения РТПХ трансплантат подбирают по HLA. Для других негематологических заболеваний, например, сердечно-сосудистых, считается, что терапевтическая активность пуповинной крови опосредована в большинстве случаев секрецией факторов роста, поэтому приживления образца не требуется. В таких случаях можно применять аллогенные стволовые клетки пуповинной крови. Самый главный недостаток этого метода — теоретическая вероятность развития РТПХ. Из практического опыта есть доказательства того, что у иммунокомпетентных пациентов аллогенная пуповинная кровь, не подобранная по HLA, не вызывает РТПХ [14]:

1) у реципиентов СК ПК крови при переливании не наблюдали РТПХ;

2) Т-клетки содержат компонент, вызывающий РТПХ. Введение аллогенных лимфоцитов не приводило к РТПХ, несмотря на большую дозу Т-клеток. Т-клеток было больше, чем в трансплантатах пуповинной крови;

3) несмотря на наличие фетальных Т-клеток у матерей, не сообщали о развитии РТПХ у беременных.

В отчете W.Z. Yang с соавт. (2010) проанализированы показатели безопасности на 114 пациентах (табл. 2), которые проходили курс лечения аллогенными СК ПК, подобранными по группе крови и резус фактору, и не подобранными по HLA-системе мононуклеарными клетками пуповинной крови. Авторы не наблюдали никаких иммунологических реакций, РТПХ или побочных эффектов. Гематологические, биохимические и иммунологические параметры оставались нормальными. Данные собирали по пациентам, ко-

торые получали лечение в течение августа 2005 — июля 2007 г. в госпитале Nanshan Affiliated Hospital при Guangdong Medical College (Китай) [14].

У всех пациентов не было аллергических реакций, злокачественных опухолей, активных системных или фокальных инфекций (включая ВИЧ и сифилис), активных сердечных, легочных, почечных, печеночных или желудочных заболеваний, коагулопатий, психических заболеваний, иммунодефицитных состояний.

Возраст пациентов составлял 15–68 лет, соотношение по полу: 70 мужчин, 44 женщины. У 4 пациентов была множественная системная атрофия, 23 пациента страдали от атаксии, 42 пациента имели паралич нижних конечностей, 12 пациентов страдали от боковым амиотрофическим склерозом и у 14 пациентов были другие заболевания. Местный комитет госпиталя Nanshan Affiliated Hospital of Guangdong Medical College (Китай) при поддержке Министерства здравоохранения Китая одобрил применение данных методик, у всех пациентов были собраны письменные информированные согласия.

Пуповинную кровь (100–50 мл) собирали у здоровых доноров при стерильных условиях. После сбора все образцы проверяли на наличие распространенных заболеваний таких, как гепатит В, гепатит С, ВИЧ, и сифилис. Кровь разводили физиологическим раствором NaCl в отношении 2:1 в стерильной пробирке (50 мл).

Введение СК ПК в спинномозговой канал сочетали с внутривенным введением и повторяли 4–5 раз в зависимости от состояния пациента. Введение СК ПК проводили с интервалом в неделю. Удаляли 2 мл цереброспинальной жидкости и вводили 2 мл суспензии клеток. 30 мл суспензии клеток вводили с помощью катетера через 15–20 мин. Исследовали побочное действие у всех 114 пациентов и представили в виде процентов.

Интеракальное (через пункцию спинного мозга) и венозное введение аллогенных СК ПК переносилось хорошо. Не было зарегистрировано аллергических или иммунологических реакций на протяжении всего времени введения и наблюдения. Из анализа побочных явлений через 4–5 нед. после введения, наиболее часто встречалась головная боль (3,21%). При наблюдениях не допускалось никаких отклонений за пределы установленных границ для гематологических, биохимических, иммунологических измерений. Среднее время наблюдения после лечения составило 30 дней. Некоторые изменения статистической значимости все же наблюдались до и после лечения.

Статистически значимых изменений средних значений гематологических показателей не отмечалось. Лечение сопровождалось увеличением общего количества лейкоцитов с $6,94 \pm 1,57$ до $7,85 \pm 2,25$; нейтрофилов с $59,70 \pm 10,39$ до $65,03 \pm 13,06$ и тромбоцитов $193,94 \pm 47,64$ до $206,21 \pm 54,52$. Снижение уровня лимфоцитов составило с $30,23 \pm 9,20$ до $26,03 \pm 10,32$; эритроцитов — с $4,61 \pm 0,51$ до $4,47 \pm 0,46$; гемоглобина — с $137,02 \pm 14,54$ до $132,88 \pm 13,98$. После лечения снизилось общее количество билирубина с $1,13 \pm 0,14$ до $1,09 \pm 0,15$; белка — с $65,03 \pm 5,27$ до $63,20 \pm 6,27$; аланинаминотрансферазы — с $1,37 \pm 0,22$ до $1,33 \pm 0,20$, креатинина — с $23,60 \pm 12,45$ до $21,01 \pm 8,56$, а концентрация мочевой кислоты не изменилась. Количество CD3⁺ Т-клеток снизилось с $79,91 \pm 6,78$ до $77,67 \pm 8,18$; CD4⁺ Т-клеток — с $48,84 \pm 9,03$ до $45,44 \pm 10,65$; CD4⁺/CD8⁺ клеток — с $0,30 \pm 0,20$ до $0,24 \pm 0,23$ в то время, как количество CD8⁺ клеток возросло с $25,38 \pm 7,18$ до $26,89 \pm 8,10$. Растворимые иммунные параметры С3 и С4 не менялись на протяжении лечения, а уровни IgG уменьшились с $0,96 \pm 0,12$ до $0,91 \pm 0,14$; IgA — с $2,15 \pm 0,79$ до $2,01 \pm 0,72$.

Таблица 2. Регенеративная терапия пациентов аллогенными стволовыми клетками пуповинной крови при нейродегенеративных заболеваниях [14]

| № п/п | Заболевания | Количество пациентов |
|-------|--|----------------------|
| 1 | Параплегия (паралич нижних конечностей) | 42 |
| 2 | Атаксия | 23 |
| 3 | Рассеянный склероз | 19 |
| 4 | Боковой амиотрофический склероз (болезнь Шарко) | 12 |
| 5 | Цереброваскулярная болезнь и ее осложнения (ишемический инсульт) | 6 |
| 6 | Множественная системная атрофия | 4 |
| 7 | Заболевание моторных нейронов | 2 |
| 8 | Детский церебральный паралич | 1 |
| 9 | Травматическое повреждение нервного сплетения | 1 |
| 10 | Осложнения после травматических повреждений головного и спинного мозга | 1 |
| 11 | Последствия после ишемической энцефалопатии | 1 |
| 12 | Шейная спондиломиелопатия | 1 |
| 13 | Гипоплазия зрительного нерва | 1 |
| Всего | | 114 |

Возможность использования аллогенных СК ПК в регенеративной терапии и отсутствие иммуносупрессии будут преодолевать несколько существенных препятствий, существующих в клеточной терапии на сегодняшний день [1, 3, 7, 12]. СК ПК превосходят СК костного мозга, что выражается в их способности производства факторов роста, плюрипотентности и иммуномодулирующей активности. Использование СК ПК в регенеративной медицине пока ограничено, но идут многочисленные клинические испытания [3, 15, 16]. Вышеприведенные результаты исследования подтверждают безопасность применения аллогенных СК ПК в регенеративной медицине при условии отсутствия иммуносупрессии [2, 11, 13, 17].

Серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Наиболее частой побочной реакцией являлась головная боль (3,21%), которая, как полагают, отчасти представляла собой постуральную гипотензивную головную боль — известное осложнение после процедуры люмбальной пункции. Этот симптом спонтанно устранялся без серьезных последствий. Эти данные согласуются с исследованием Бостонской детской больницы, в котором были зарегистрированы аналогичные побочные эффекты при использовании криоконсервированных ГСК для лечения детей. Уровень этих показателей также аналогичен для прогениторных клеток пуповинной крови.

Из полного спектра лабораторных анализов, с медицинской точки зрения, наиболее существенными могут быть только количество лимфоцитов (уменьшилось) и количество нейтрофилов (увеличилось). Ключевым фактором этих изменений может быть факт получения большинством пациентов дексаметазона перед каждым введением СК ПК для подавления возможных побочных реакций. Было сообщено, что дексаметазон влияет на лейкоциты, сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты и в терапевтических дозах может оказывать подавляющее действие на лимфоциты пролиферативного ответа.

Таким образом, эти данные подтверждают безопасность и отсутствие иммунологически опосредованных неблагоприятных воздействий аллогенной терапии СК ПК при отсутствии иммуносупрессии/миелоабляции. Самое длительное наблюдение в рамках данного исследования длилось 4 года и не выявило признаков иммунной реакции или РТПХ. В настоящее время продолжается оценка терапевтического эффекта.

Основываясь на опыте коллег, которые провели исследование на 114 пациентах с применением аллогенных СК ПК у больных с дегенеративными заболеваниями, можно построить систему клинических испытаний по этой патологии. Это значительно расширит возможности современной терапии нейродегенеративных заболеваний.

Многие компании обладают современными технологическими возможностями, но оказываются неспособными приспособить их к требованиям рынка и получить положительные коммерческие результаты. Поэтому оценка технического и технологического потенциала вместе с выявлением коммерчески привлекательных применений этого потенциала на возможно более ранней стадии развития нового биофармпродукта компании является

критически важным вопросом для определения предпочтительных путей и целей дальнейшего развития.

Наличие технической возможности должно подкрепляться наличием неудовлетворенного медицинского спроса, оценкой уровня конкуренции, размера рынка и полной стоимости разработки вплоть до выпуска продукта в продажу. Все сказанное относится к традиционным подходам к разработке и применению препаратов, т.е. к аллогенной терапии СК ПК, универсальной по отношению ко всем пациентам.

Вывод, который можно сделать из приведенных выше рассуждений, состоит в том, что необходимо создание современного биотехнологического производственного предприятия, способного производить готовые лекарственные формы с клеточным компонентом для массового рынка. Между тем, в последнее время начинает подниматься и такое направление, как аутологичная терапия СК ПК, т.е. терапия, основанная на использовании собственного клеточного материала пациента. Компании, работающие над разработкой персонализированных терапевтических продуктов, нацелены на создание продуктов в таких различных областях, как восстановление соединительных тканей, активная противораковая иммунотерапия, пересадка органов, лечение диабета и нейродегенеративных заболеваний и др.

Учитывая все возрастающее количество подобных терапевтических решений, которые находятся в стадии клинических испытаний, и некоторое их количество, уже появившееся на рынке, компании начинают нарабатывать опыт создания коммерческих инфраструктур, позволяющих продвигать продукты непосредственно к пациенту-потребителю. Компании учатся преодолевать такие существенные преграды, как необходимость стандартизированного процесса приготовления продукта, допускающего его сертификацию, стандартизированные методики его применения и возможность контроля всего процесса со стороны регулирующих органов за всем процессом, без чего невозможно рассчитывать на одобрения соответствующих властей.

Разумеется, в сфере аутологичной терапии СК ПК остается и до сих пор большое количество нерешенных проблем общего порядка: как добиться экономически оправданного уровня себестоимости таких продуктов для пациента (по сравнению со стандартным продуктом на полке, «годным для всех»), как обеспечить рост объемов производства при наличии централизованной, контролируемой компанией базовой лаборатории?

В практическом плане сегодня становится понятно, что широкое применение клеточной терапии аллогенными СК ПК самым серьезным образом изменит существующие и одобренные многими поколениями врачей, фармацевтов, регуляторов и самих больных подходы к разработке и доставке лекарственных препаратов. По мере приближения методов аутологичной или аллогенной терапии к лечебным учреждениям в самом большом выигрыше (в коммерческом плане) могут стать банки пуповинной крови. Дополнительным и весьма перспективным рынком услуг для таких специализированных лабораторий может стать получение и обработка генетической информации о пациенте. Сегодняшняя потребность в такой информации уже далеко

не ограничивается стандартным генетическим анализом, но идет в направлении получения, обработки и хранения образцов тканей для последующего их использования для доводки аутологического или

аллогенного биофармпрепарата. На горизонте уже появились потребности в прогностических инструментах, диагностических тестах в рамках терапевтического мониторинга пациента.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Hutton J.F., Gargett T., Sadlon T.J. et al. Development of CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T-cells from cord blood hematopoietic progenitor cells. *Leukoc. Biol.* 2009; 85: 445–1.
2. Haller M.J., Wasserfall C.H., McGrail K.M. et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 2041–.
3. Moon Y.J., Yoon H.H., Lee M.W. et al. Multipotent progenitor cells derived from human umbilical cord blood can differentiate into hepatocyte-like cells in a liver injury rat model. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 4357–0.
4. Riordan N.H., Ichim T.E., Min W.P. et al. Nonexpanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *Transl. Med.* 2009; 7: 29.
5. Javed M.J., Mead L.E., Prater D. et al. Endothelial colony forming cells and mesenchymal stem cells are enriched at different gestational ages in human umbilical cord blood. *Pediatr. Res.* 2008; 64: 68–3.
6. Gratwohl A., Baldomero H. Trends of hematopoietic stem cell transplantation in the third millennium. *Curr. Opin. Hematol.* 2009; 16: 420–.
7. Harris D.T. Non-haematological uses of cord blood stem cells. *Br. J. Haematol.* 2009; 147: 177–4.
8. Liu W.S., Chen C.T., Foo N.H. et al. Human umbilical cord blood cells protect against hypothalamic apoptosis and systemic inflammation response during heatstroke in rats. *Pediatr. Neonatol.* 2009; 50: 208–6.
9. Xiao J., Nan Z., Motooka Y. Transplantation of a novel cell line population of umbilical cord blood stem cells ameliorates neurological deficits associated with ischemic brain injury. *Stem Cells Dev.* 2005; 14: 722–3.
10. Riordan N.H., Chan K., Marleau A.M. Cord blood in regenerative medicine: do we need immune suppression? *Transl. Med.* 2007; 5: 8.
11. Ghen M.J., Roshan R., Roshan R.O. et al. Potential clinical applications using stem cells derived from human umbilical cord blood. *Reprod. Biomed. Online.* 2006; 13: 562–2.
12. Xing Y.L., Shen L.H., Li H.W. et al. Optimal time for human umbilical cord blood cell transplantation in rats with myocardial infarction. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2009; 122: 2833–39.
13. Ichim T.E., Solano F., Brenes R. et al. Placental mesenchymal and cord blood stem cell therapy for dilated cardiomyopathy. *Reprod. Biomed. Online.* 2008; 16: 898–905.
14. Yang W.Z., Zhang Y., Wu F. et al. Safety evaluation of allogeneic umbilical cord blood mononuclear cell therapy for degenerative conditions (Shenzhen Beike Cell Engineering Research Institute, Shenzhen, China). *Transl. Med.* 2010; 8(75): 1–6.
15. Hwang W.S., Chen S.H., Lin C.H. et al. Human umbilical cord blood-derived CD34+ cells can be used as a prophylactic agent for experimental heatstroke. *J. Pharmacol. Sci.* 2008; 106: 46–55.
16. Garbuzova-Davis S., Willing A.E., Zigova T. et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. *Hematother. Stem Cell Res.* 2003; 12: 255–70.
17. Bachstetter A.D., Pabon M.M., Cole M.J. et al. Peripheral injection of human umbilical cord blood stimulates neurogenesis in the aged rat brain. *BMC Neurosci.* 2008; 9: 22.

Поступила: 11.01.2011