

Трансплантация фетальной нервной ткани при хорее Гентингтона – результаты шестилетнего наблюдения

Хорея Гентингтона (Huntington's disease, Huntington's chorea) – наследственное моногенное неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся специфическими моторными нарушениями (хореей), изменением поведения и прогрессирующей деменцией. Несколькими группами исследователей для коррекции данного заболевания был предложен метод нейротрансплантации фетальной ткани головного мозга. Целью нейротрансплантации должна была стать замена нервной ткани области стриатума в головном мозге реципиентов, функционирующим трансплантатом. Именно в области подкорковых ядер происходит гибель нейронов и теряется функциональная связь с корой. После преклинического изучения метода [7] несколько групп показали безопасность и выполнимость таких процедур в клинике [3–6].

6 лет назад в рамках ограниченных клинических испытаний 5 пациентам с хореей Гентингтона (ХГ) были выполнены внутримозговые трансплантации фетальной нервной ткани во Французском госпитале CHU Henri Mondor (Creteil, France). Клеточный материал получали из головного мозга легально абортированных эмбрионов человека 7,5–9 недель гестации. Ткань пересаживали стереотаксически билатерально через 4–5 треков в хвостатое ядро и скорлупу. Клиническое улучшение (двигательное и когнитивное) продемонстрировали трое пациентов через 30 месяцев после трансплантации [1–3], один пациент умер через 4 года [3]. Долговременное шести-летнее наблюдение 3 пациентов, продемонстрировавших положительный результат через 2 года после трансплантации [2], представлено в последнем отчете группы, опубликованном в журнале *Lancet Neurology*.

Значительное улучшение двигательной функции и стабилизация наблюдалось у 2 пациентов в течение всего времени (6 лет) и у одного пациента в течение первых 4 лет, однако после этого вновь появлялось усиление дистонии. Психомоторика и когнитивные функции по шкалам MDRS (Mattis Dementia Rating Scale) и MMSE (Mini-Mental State Examination) у всех пациентов сильно варьировали с периодами улучшения, стабилизации и ухудшения. Электрофизиологический тест показал стабилизацию заболевания в течение 5 лет с момента трансплантации. Гипосигнал, ассоциированный с трансплантатом в стриатуме, на магнитно-резонансной томографии оставался неизменным в течение 6 лет. Накопление глюкозы, по данным позитронно-эмиссионной томографии, в этой области оставалось сниженным все время наблюдения, однако на таком же уровне, как и до трансплантации. Тем не менее, накопление глюкозы в коре области лобной доли улучшалось до нормального уровня через 2 года после процедуры и оставалось стабильным в течение всего времени

наблюдения. Такая метаболическая гетерогенность после нейротрансплантации согласуется с данными Furtado S. [9].

Авторы исследования делают вывод о долговременном терапевтическом эффекте метода нейротрансплантации у пациентов с ХГ. Улучшение и стабилизация процесса клинически и по инструментальным данным исследования активности головного мозга наблюдалась у трех пациентов из пяти в течение 6 лет. Авторы выделяют период значительного улучшения – первые 2 года после трансплантации, и период стабилизации – последующие 3–4 года. Интересно, что после трансплантации наблюдалось быстрое восстановление области лобной коры, остальные области поражились при продолжающейся прогрессии заболевания. В аналогичном пилотном исследовании другой группы – Hauser [6] – наблюдали сходные изменения синдрома хорей через год после трансплантации. Хотя в исследовании не было контрольной группы, авторы экстраполировали статистические данные пациентов с ХГ, получающих стандартное лечение, и показали значительную разницу по сравнению с пациентами, получившими нейротрансплантат. Так, например, известно, что метаболическая активность области стриатума у таких пациентов стандартно снижается в среднем на 14% в год [8], следовательно, за 6 лет эта цифра приближается к 60%, однако у 3 анализируемых больных, получивших трансплантат, аналогичный показатель составил только 7% за 6 лет.

К сожалению, в ситуации с ХГ функционирующий трансплантат, внесенный с заместительной целью, не может противостоять прогрессу нейродегенерации в целом, поскольку причиной болезни является наследственный генетический дефект. Тем не менее, на аутопсийном материале было показано, что пересаженные нервные клетки длительно выживают и не подвергаются изменениям, характерным для ХГ [4]. Таким образом, внутримозговая трансплантация фетальной нервной ткани пациентам с ХГ, по предварительным данным, может обеспечить период улучшения и длительной стабилизации в течение заболевания. Положительный эффект может быть получен лишь у ряда пациентов, поэтому необходим тщательный отбор и отработка критериев для проведения трансплантации. Как и в онкологии, неврологам-клиницистам и пациентам в будущем, возможно, придется выбирать между степенью и продолжительностью ожидаемого терапевтического эффекта и рисками, связанными с хирургическим вмешательством, иммуносупрессией и т.д. Более информативные данные по клинической эффективности метода будут получены после продолжения испытаний на большей группе пациентов в нескольких центрах, проходящих в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bachoud-Levi A.-C., Remy P., Nguyen J.-P. et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's Disease after intracerebral transplantation. *Lancet* 2000; 356: 1975–79.
2. Bachoud-Levi A.-C., Hantraye P., Peschanski M. Fetal neural grafts Huntington's disease: a prospective view. *Mov. Disord.* 2002; 17: 439–44.
3. Bachoud-Levi A.-C., Bourdet C., Brugieres P. et al. Safety assessment of intrastriatal neural allografts in 5 patients with Huntington's disease. *Exp. Neurol.* 2000; 161: 194–202.

4. Freeman T.B., Cicchetti F., Hauser R.A. et al. Transplanted fetal striatum in Huntington's disease: phenotypic development and lack of pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 13877–82.

5. Rosser A.E., Barker R.A., Harrower T. et al. Unilateral transplantation of human primary fetal tissue in four patients with Huntington's disease: NEST-UK safety report ISRCTN no 36485475. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 678–85.

6. Hauser R.A., Furtado S., Cimino C.R. et al. Bilateral human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *Neurology* 2002; 58: 687–95.

7. Palfi S., Conde F., Riche D. et al. Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat. Med.* 1998; 4: 963–66.
8. Kremer B., Clark C.M., Almqvist E.W. et al. Influence of lamotrigine on

progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 1999; 53: 1000–11.

9. Furtado S., Sossi V., Hauser R.A. et al. Positron emission tomography after fetal transplantation in Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 331–7.

Подготовил А.В. Берсенов
по материалам *Lancet Neurol.* 2006; 5: 303–9

Аутотрансплантация CD34⁺ клеток для лечения хронической печеночной недостаточности – результаты пилотного исследования

В настоящее время все терапевтические подходы к лечению печеночной недостаточности (ПН) остаются малоэффективными. Трансплантация печени доступна лишь небольшому проценту пациентов из-за недостатка донорских органов и высокой стоимости самой процедуры. Ряд исследователей предлагает решать проблему лечения ПН методами клеточной трансплантации. Одним из перспективных видов клеточного материала для этого считают стволовые и прогениторные клетки, выделенные из костного мозга или мобилизованные в периферический кровоток [1]. Трансплантация костного мозга или инфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) через неясные механизмы приводила к регенерации печени в различных экспериментальных моделях ПН [1].

ГСК уже давно используются для репопуляции кроветворной ткани при ее недостаточности [2]. Общепринятым маркером ГСК у человека считается CD34⁺. Другой изученной субпопуляцией являются CD133⁺ и CD34⁺/CD133⁺ гемопоэтические клетки. В прошлом году были опубликованы результаты первых клинических наблюдений внутрипортальной аутотрансплантации CD133⁺ клеток для регенерации резецированной печени, проходившего в Heinrich-Heine-University of Duesseldorf (Duesseldorf, Germany) [3]. Исследование продемонстрировало безопасность и выполнимость методики у тяжелой категории пациентов после удаления опухолей печени [3].

Исходя из экспериментальных данных и опираясь на клинический опыт применения ГСК, группой Gordon из Imperial College London (London, UK) было предположено, что именно фракция очищенных CD34⁺ клеток будет обладать регенеративным потенциалом у пациентов с хронической ПН. Результаты пилотного исследования опубликованы в он-лайн версии журнала *Stem Cells*.

В исследование было включено 5 пациентов (4 мужчины и 1 женщина) в возрасте от 49 до 61 лет, с хронической ПН различного генеза, имеющих повышенные уровни сывороточного альбумина и/или билирубина, и/или протромбина и не подлежащих лечению методом трансплантации печени. Прогнозируемая продолжительность жизни во всех случаях составляла не менее трех месяцев.

С целью мобилизации ГСК в периферический кровоток все пациенты ежедневно получали подкожные инъекции Г-КСФ (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). CD34⁺ клетки выделяли методом магнитного сортирования из аферезного продукта на 5–е сутки от начала мобилизации.

Клетки вводили в печень через печеночную артерию (2 пациента) или портальную вену (3 пациента) в количестве от 1 до 200 млн. На следующий день пациентов отпускали под амбулаторное наблюдение.

Динамическое наблюдение пациентов проводили в течение 60–ти дней с момента трансплантации. Проводились функциональные печеночные тесты, биохимические анализы, инструментальные тесты (ультразвуковое сканирование органа и компьютерная томограмма).

Авторы отмечают безопасность процедуры. Не было выявлено никаких побочных эффектов, кроме легкой боли и дискомфорта в области введения клеток. После инфузий также не было отмечено печеночного и портального кровотечения, тромбозов сосудов, инфекции или ухудшения метаболической функции органа. У всех пациентов наблюдалась нормализация уровней билирубина, альбумина и С-реактивного белка, два пациента продемонстрировали резкое улучшение метаболической функции печени. Таким образом, первая фаза клинических испытаний показала безопасность и выполнимость метода трансплантации мобилизованных CD34⁺ клеток пациентам с хронической ПН.

Кроме начала клинических испытаний, авторы провели интересные эксперименты *in vitro*. Было обнаружено, что в основной популяции CD34⁺ клеток существует 2 субпопуляции, различающиеся способностью адгезии к пластику. Способные к адгезии клетки составляли примерно 1% общего количества CD34⁺. Морфологически они были похожи на малые лимфоциты, в небольших количествах экспрессировали на своей поверхности молекулы CD38, CD33, и HLA-DR. Было показано, что адгезивные и неадгезивные CD34⁺ клетки отличаются морфологически, фенотипически, а также по профилям экспрессии различных генов, что указывает на различия их свойств. Так, например, неадгезивные CD34⁺ клетки, в основном, экспрессировали молекулы, ассоциированные с дифференцировкой гемопоэтических клеток. Адгезивные же CD34⁺ клетки наряду с гемопоэтическими маркерами экспрессировали некоторые гены печеночной, панкреатической, нервной и сердечной линий дифференцировки.

Кроме того, авторы предполагают, что мобилизованные ГСК, циркулирующие в крови, не содержат достаточного количества адгезивных CD34⁺ клеток, способных дифференцироваться в гепатоциты, т.к. они составляли всего лишь 1% их общей популяции. Поэтому, введение одних факторов, приводящих к мобилизации ГСК у больных с ПН, может быть недостаточным для терапевтического эффекта. Выявленные