

Санкт-Петербургский Государственный
Медицинский Университет имени
академика И.П.Павлова

Клеточные технологии лечения

Галибин Олег Всеволодович

БОЛЕЕ 128 МИЛЛИОНОВ ЧЕЛОВЕК СТРАДАЮТ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ИЗЛЕЧИМЫМИ МЕТОДАМИ КЛЕТОЧНОЙ И ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Предполагается, что количество таких пациентов существенно возрастет по мере расширения показаний к клеточной и генной терапии

Сравнение различных современных подходов к лечению заболеваний



Лекарственная терапия

- не позволяет устранить необратимые изменения, вызванные болезнью – невозможность полного излечения
- в большинстве случаев – пожизненное лечение
- распространены случаи резистентности к терапии
- неизлечимые заболевания



Органная трансплантация

- надежное восстановление утраченных функций
- постоянная иммуносупрессивная терапия с последующими осложнениями
- катастрофическая нехватка донорских органов



Red Blood Cell



Cartilage cells



Клеточная терапия

- надежное восстановление утраченных функций
- при использовании собственных клеток нет риска отторжения
- доступные источники донорского материала
- Наиболее физиологичный вариант терапии

Области применения клеточной терапии

- Онкологические и онкогематологические заболевания (лейкемия, лимфомы, множественная миелома, анапластическая анемия, солидные опухоли)
- Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит)
- Кардиологические заболевания (сердечная недостаточность)
- Нервные болезни (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, посттравматические расстройства, постинсультные состояния, болезнь Альцгеймера, эпилепсия)
- Эндокринопатии (сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз и гипопаратиреоз)
- Иммунодефицитные состояния
- Печеночная, почечная недостаточность
- Дефекты кожи, костной и хрящевой ткани

Актуальность

- В РФ зарегистрировано более **3 миллионов** больных сахарным диабетом
- Реальное число больных составляет **6 – 8 миллионов** человек

Показания к трансплантации ОКПЖ (ВНИИТиИО)

- СД 1 типа средней тяжести

1. Без осложнений
2. С осложнениями
 - полинейропатия
 - ретинопатия
 - ангиопатия нижних конечностей

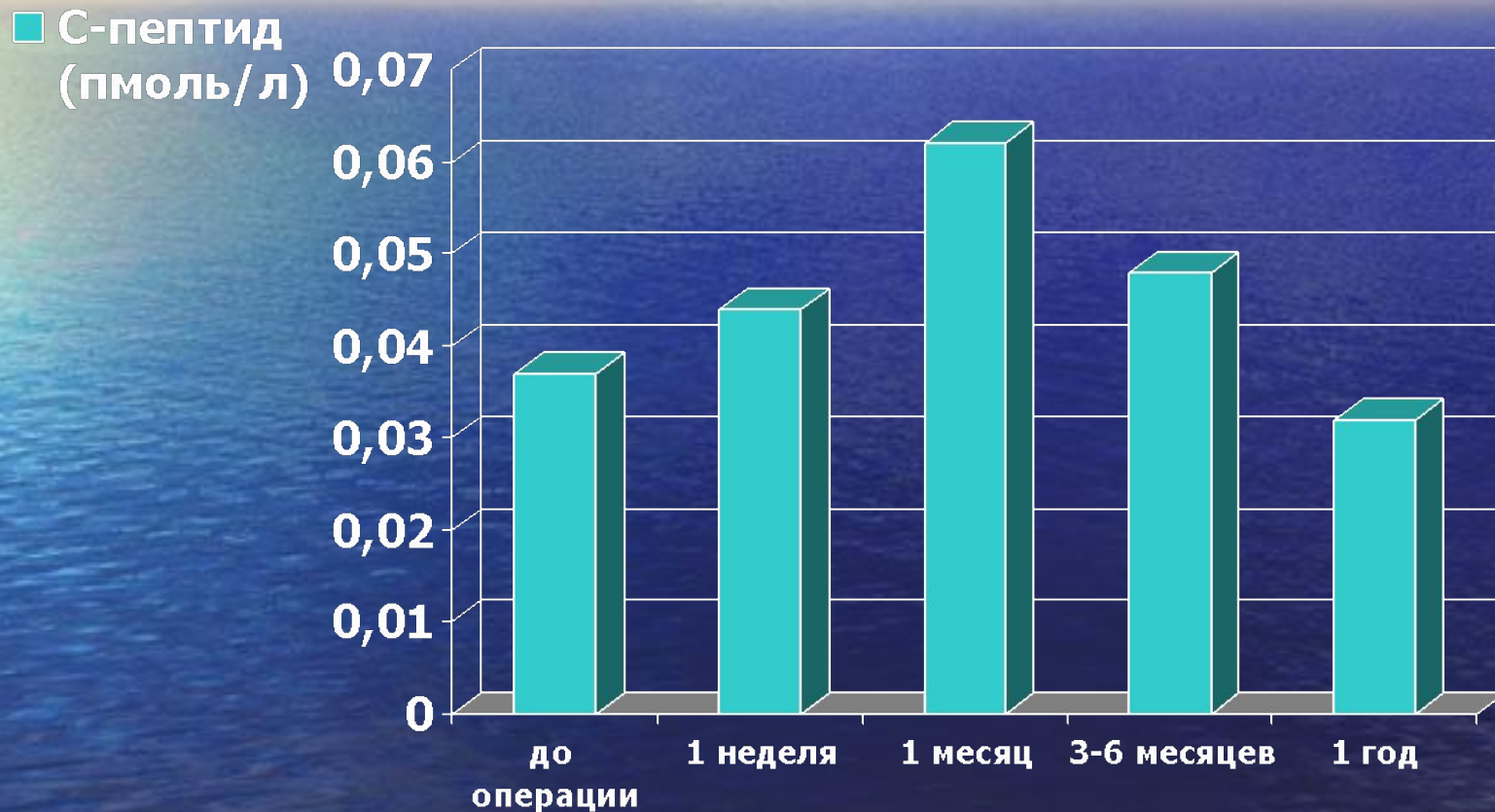
- СД 1 типа тяжелой формы

1. Лабильного течения без осложнений
2. Стабильного или лабильного течения с осложнениями
 - полинейропатия
 - ретинопатия
 - ангиопатия нижних конечностей
 - нефропатия на стадии транзиторной протеинурии
 - смешанные осложнения

Способы трансплантации ОКПЖ

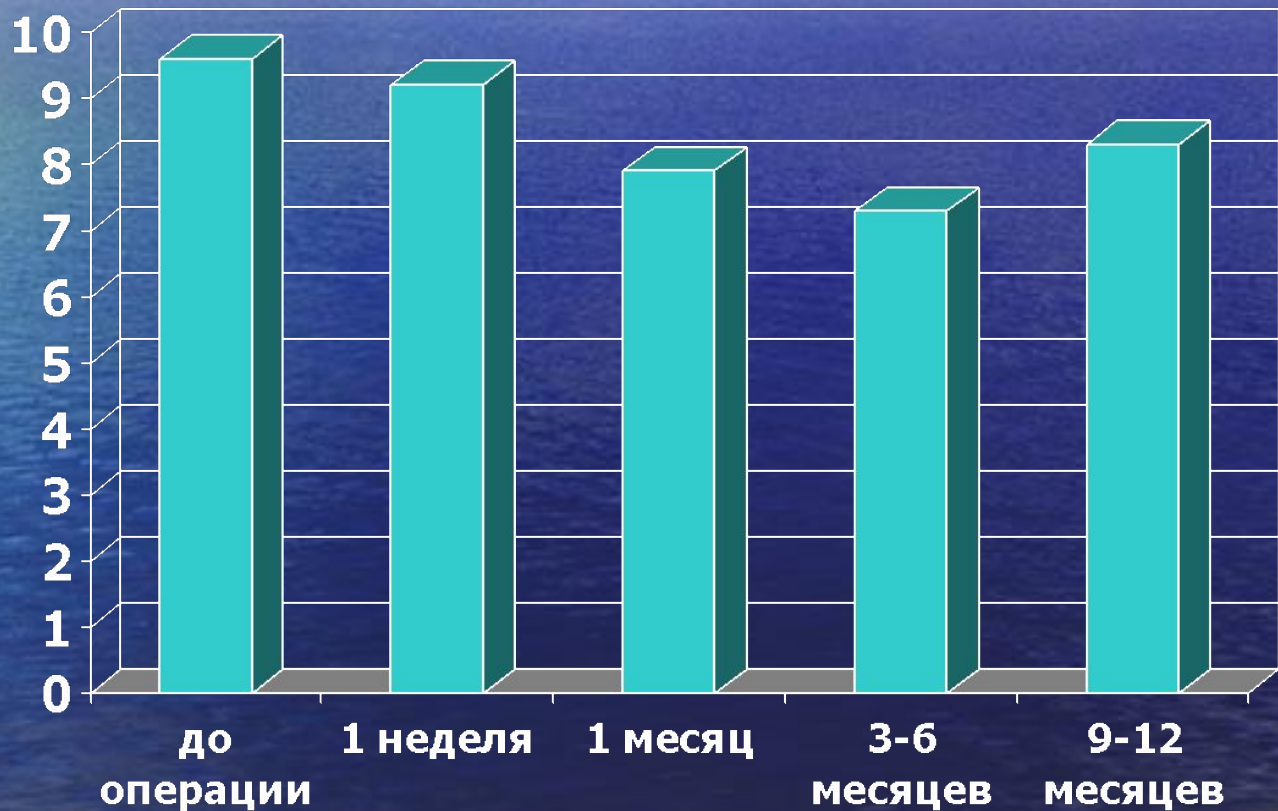
- Пункционно под фасцию прямой мышцы живота
- В воротную вену через бужированную пупочную вену
- Под капсулу или в пульпу селезенки во время оперативных вмешательств
- В селезеночную артерию во время ангиографического исследования почек
- Лапароскопически в серповидную связку печени или в большой сальник

Динамика С-пептида у больных после трансплантации ОКПЖ

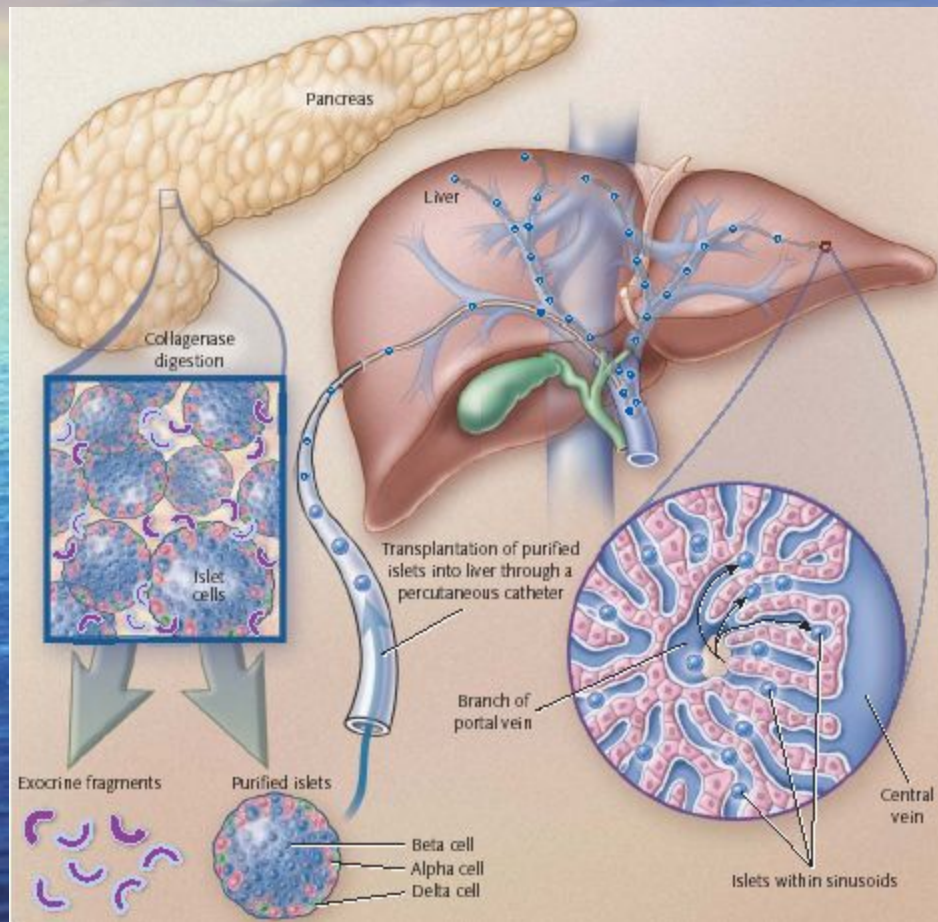


Динамика уровня гликемии у больных после трансплантации ОКПЖ

■ Гликемия
(ммоль/л)



Широкую известность метод аллогенной трансплантации β -клеток приобрел после разработки многих его деталей исследовательской группой Shapiro A.M.et al. (University of Alberta)



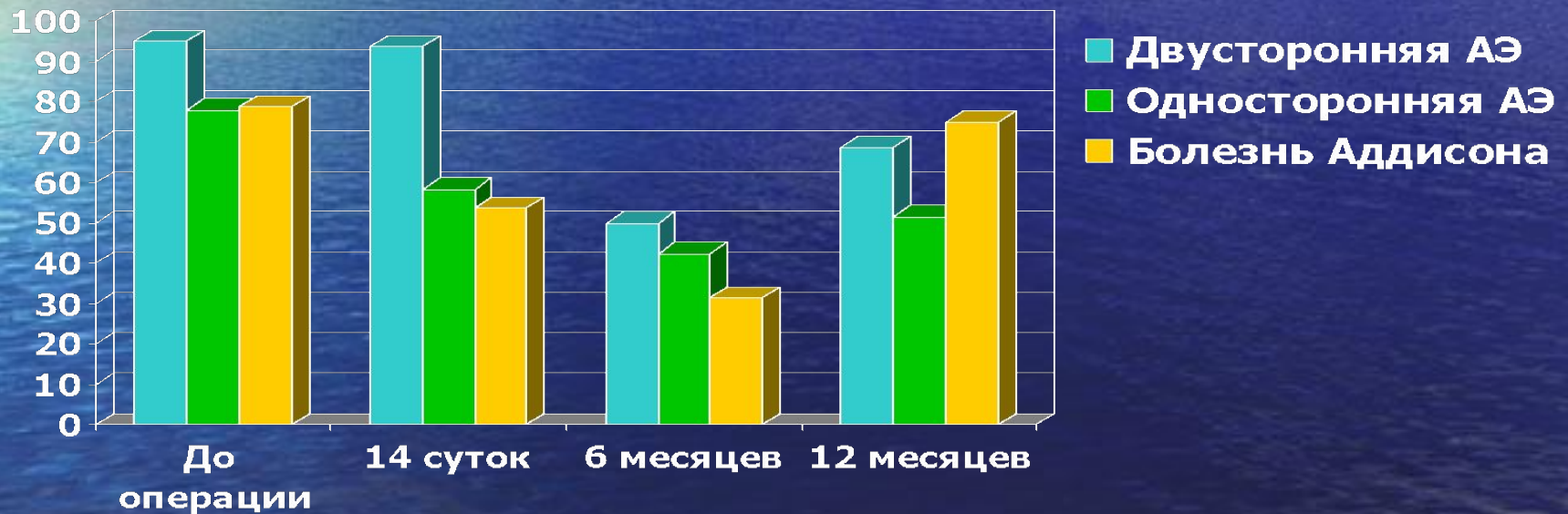
- Основными особенностями “эдмонтонского” протокола являются методика выделения островков из ПЖ трупного донора и состав комбинированной иммуносупрессивной терапии.
- Важной вехой совершенствования иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде стал отказ от применения глюкокортикостероидов.

Показания к трансплантации клеточных культур надпочечников

- Аддисонова болезнь
- Двусторонняя адреналэктомия в анамнезе
- Первично-хронический гипокортицизм
- Гормонзависимые формы бронхиальной астмы

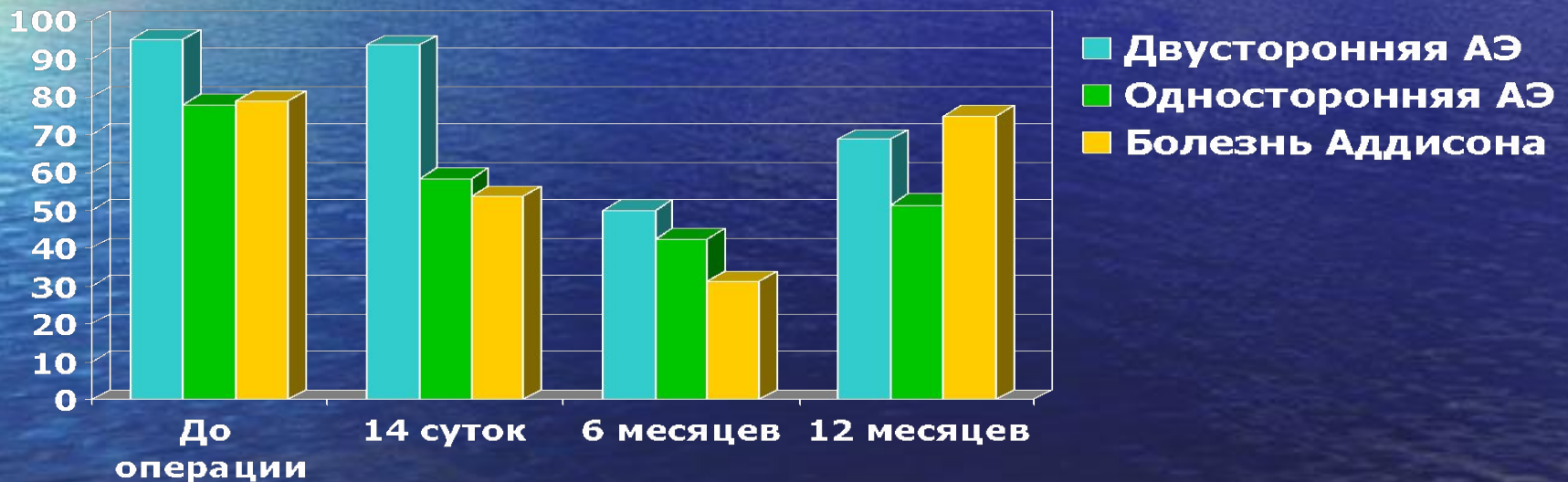
Динамика потребности больных в заместительной терапии после трансплантации КК надпочечников

Кортизон ацетат,
мг/сутки



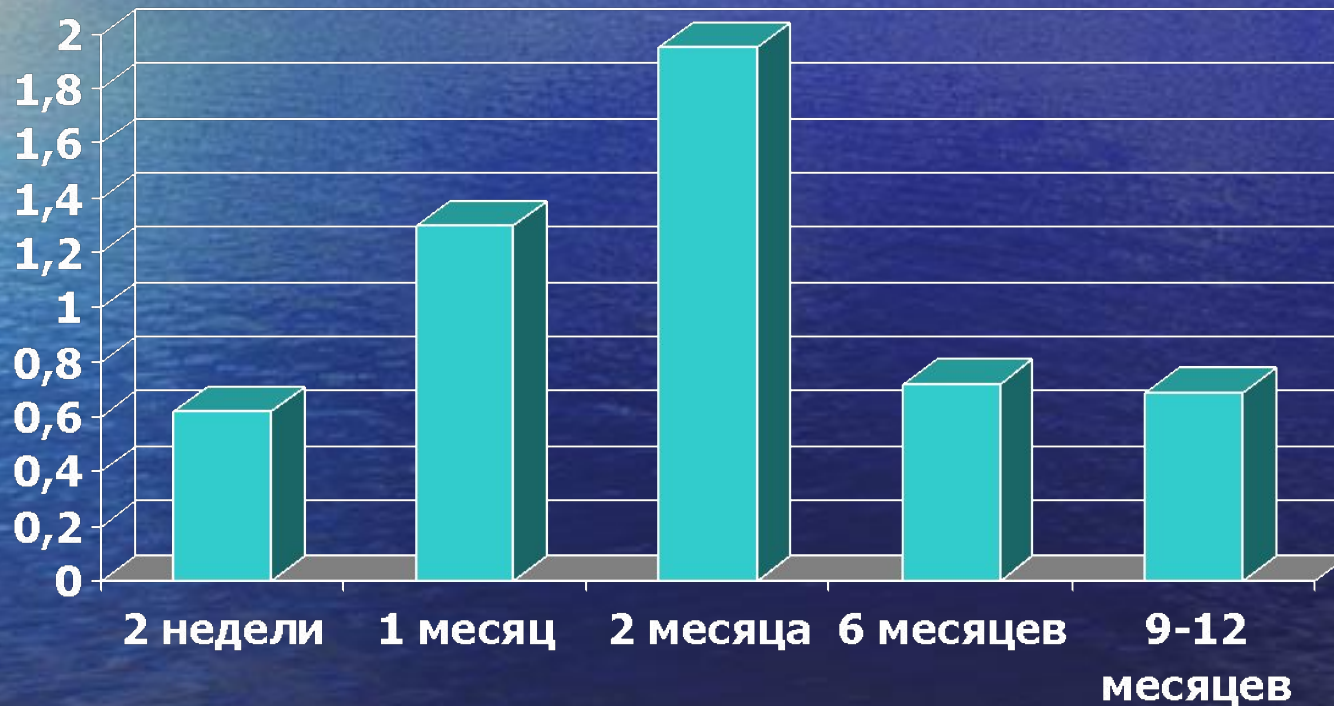
Динамика потребности больных в заместительной терапии после трансплантации КК надпочечников

Кортизон ацетат,
мг/сутки



Динамика уровня трийодтиронина после трансплантации КК щитовидной железы

■ ТЗ, нмоль/л



Постспленэктомический синдром

- Снижение иммунорезистентности организма
 - Снижение концентрации Ig A, M, G
 - Снижение количества Т- и В-лимфоцитов
 - Снижение фагоцитарной активности лейкоцитов
 - Снижение активности комплемента
- Гиперкоагуляция за счет стойкого тромбоцитоза
- Снижение общего тонуса и работоспособности

Методы коррекции постсплеэктомического синдрома

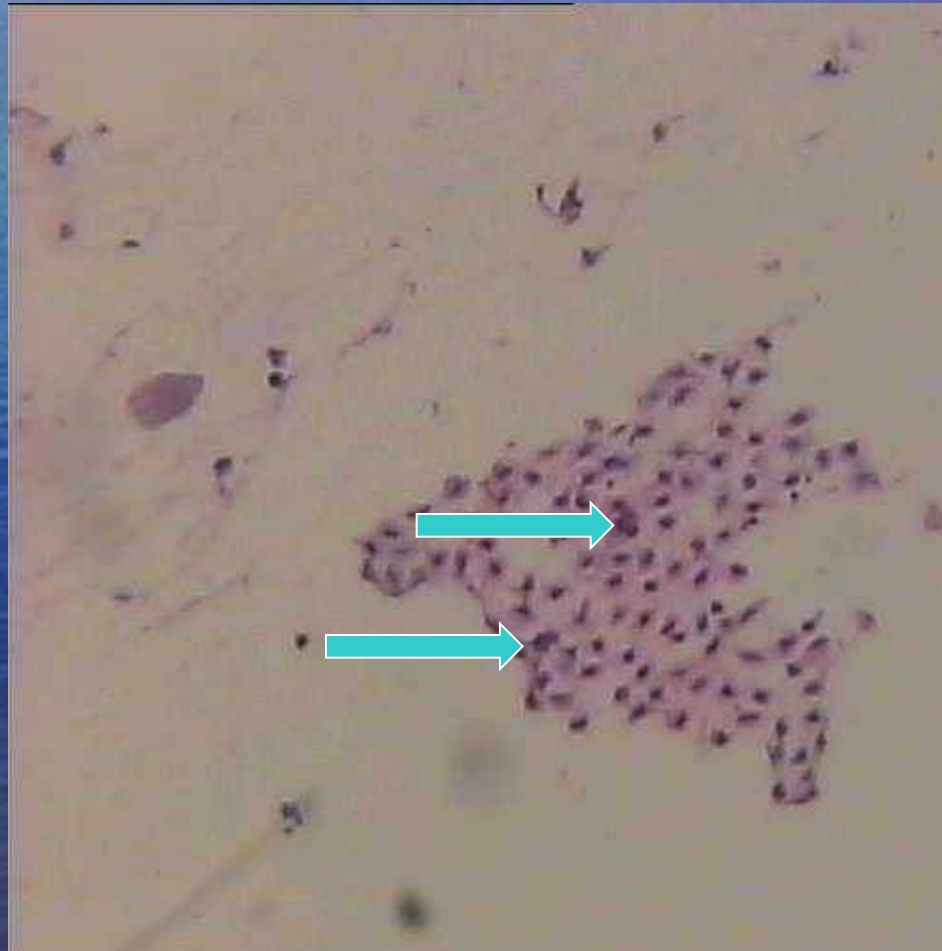
КОНСЕРВАТИВНЫЕ

- иммуномодуляторы
- адаптогены
- вакцинация
- антиагреганты
- антикоагулянты
- лечение
инфекционных и
тромбоэмболических
осложнений

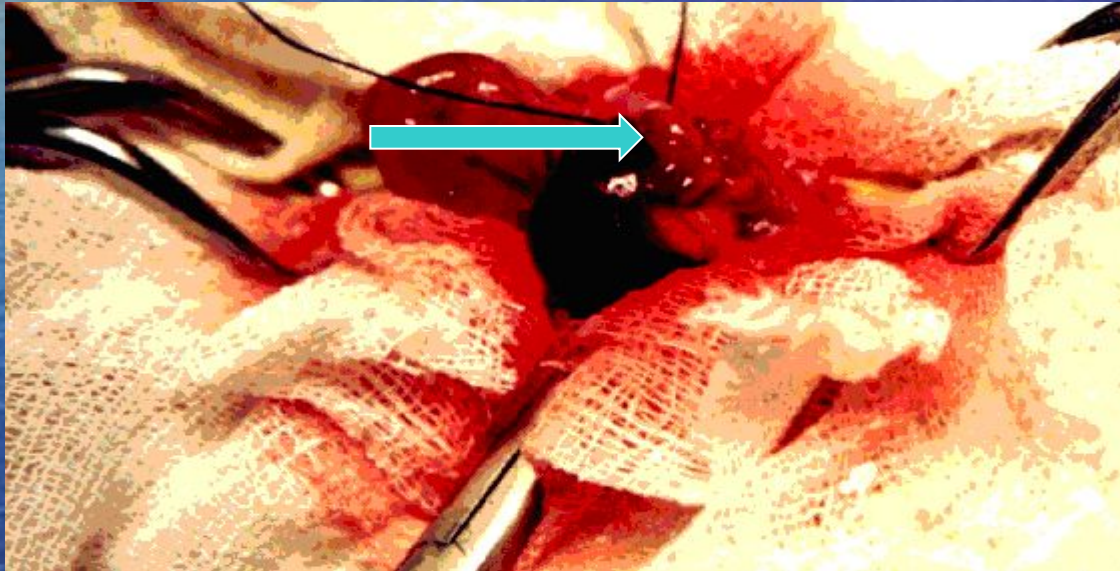
ХИРУРГИЧЕСКИЕ

- органная
трансплантация
селезенки
- аутооттрансплантация
ткани селезенки
- аллотрансплантация и
ксенотрансплантация
культур клеток
селезенки

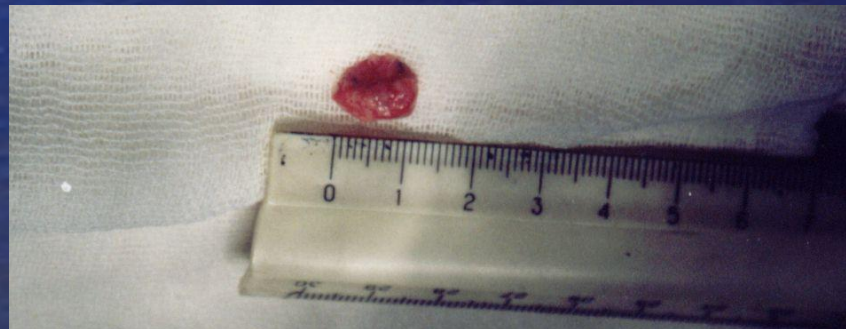
Флотирующая культура клеток селезенки (неонатальный донор) 5 сутки культивирования



Кисет из сальника с трансплантатом культуры клеток селезенки



Ксенотрансплантат культуры клеток селезенки на сроке 3 мес. после трансплантации



Печеночная недостаточность - комплекс нарушений функций печени, возникающий вследствие острого или хронического воздействия на её клетки различных повреждающих факторов (гепатотропных вирусов, токсинов, аутоиммунных факторов агрессии).

Причины

Основные поражающие факторы

Вирусные гепатиты
(острые и хронические)

Вирусы гепатита А,В,С,Д,Е,Ф(?),
цитомегаловирус, вирус простого герпеса

Токсические гепатиты

Ацетоминофен, Amanita phalloides,
СС14, рифампицин, амиодарон

Васкулярные причины

Синдром Бада-Хиари, тромбоз v. portae, ОПН
при синдроме малого выброса

Другие причины

Дефекты метаболизма, аутоиммунный
гепатит, первичный билиарный цирроз и др.

William M. Lee NEJM 1993, Vol 329: 1862-1872.

Методы коррекции печеночной недостаточности

Методы эфферентной терапии

- Обменное переливание крови
- Плазмаферез
- Гемосорбция (Amberlite XAD-7)
- Гемодиализ и гемофильтрация (Система возвратной молекулярной адсорбции MARS)

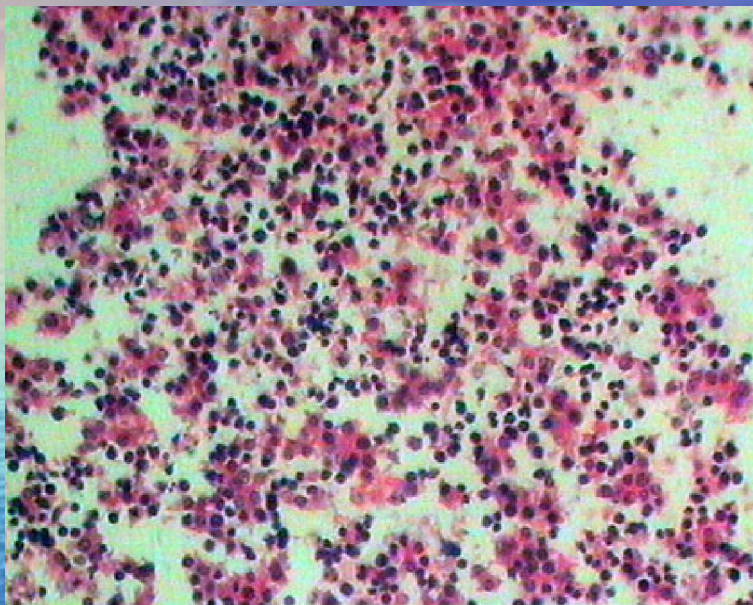
Общие принципы терапии

- Контроль внутричерепного давления с применением эпидуральных датчиков
- Коррекция артериальной гипотонии
- Метаболическая защита нейронов
- Предотвращение коагулопатии
- Профилактика почечной недостаточности
- Энтеральная деконтаминация

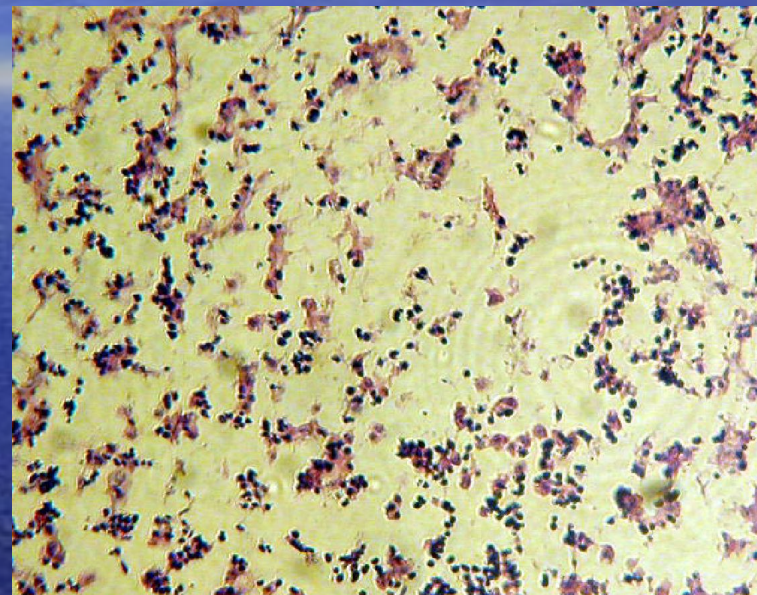
Методы клеточной терапии, используемые при печеночной недостаточности

- Экстракорпоральные системы “Вспомогательная Печень”
(система ELAD Extracorporea Live Assist Device ,
система Demetrius Cedars-Sinai Medical Center (USA))
- Трансплантация клеток
- Клеточно-инженерные конструкции (3D-gelmatrix , Calcium alginate hydrogel)

Флотирующая культура клеток эмбриональной печени Гепатоциты и клеточный детрит в культуре

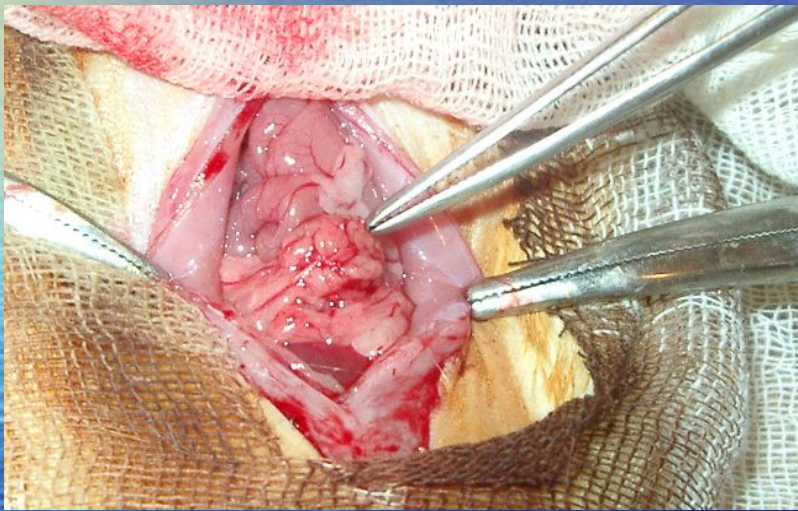


8 сутки культивирования

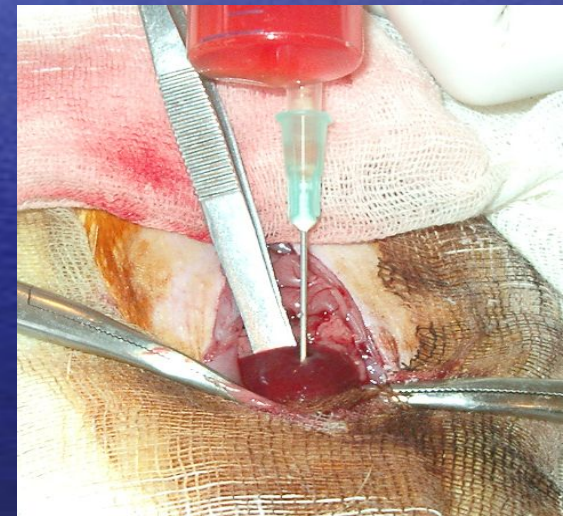


10 сутки культивирования

В эксперименте планируется выбор оптимального органа депо для трансплантации флотирующей культуры гепатоцитов



Трансплантация в карман сальника



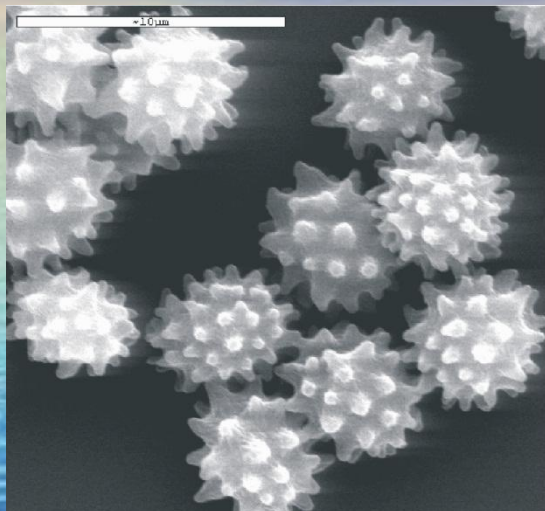
Пункционная
трансплантация
паренхиме печени

Перспективы метода

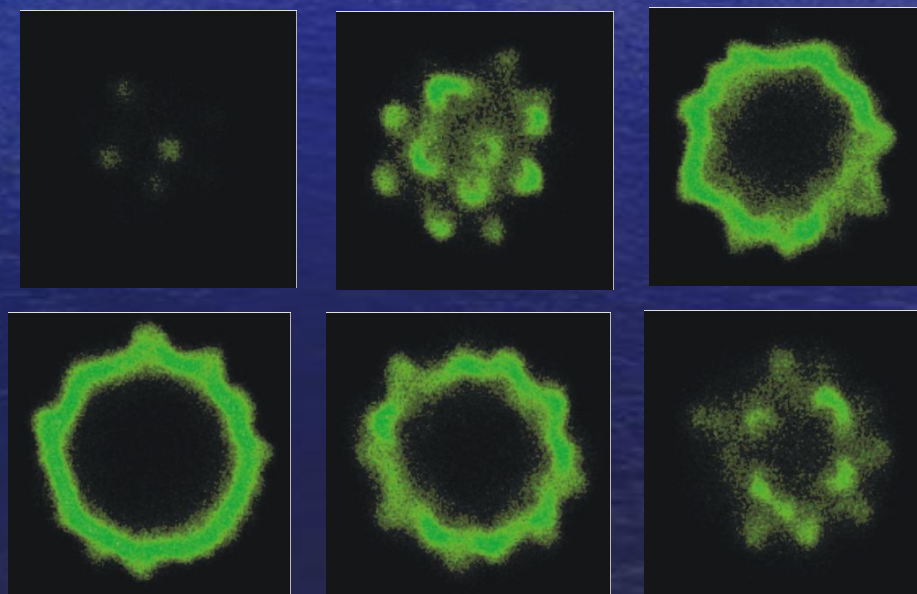
- Поиск новых источников донорского материала
 - ксеногенный материал
 - стволовые клетки
- Криоконсервация клеток
- Иммунологическое типирование
- Иммуноизоляция с использованием полимерных носителей

Инкапсулирование клеток - микрорепликация

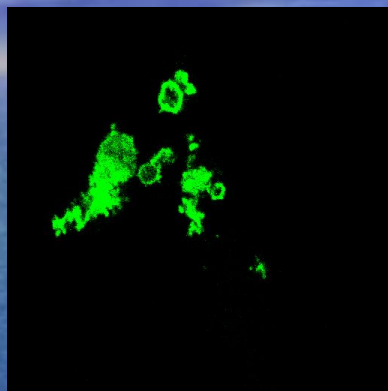
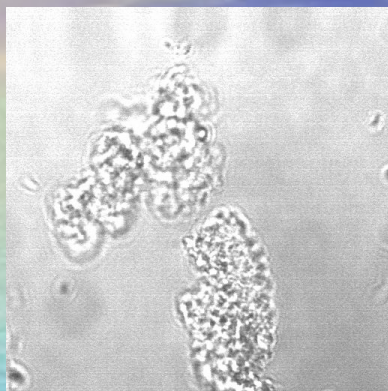
Эхиноциты



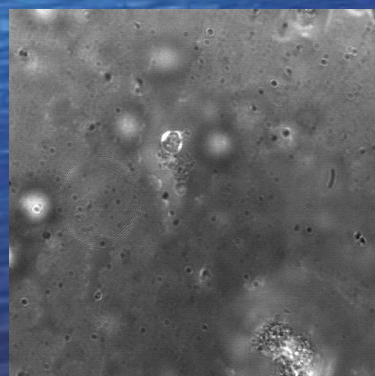
Конфокальная микроскопия



Инкапсулирование клеточных культур



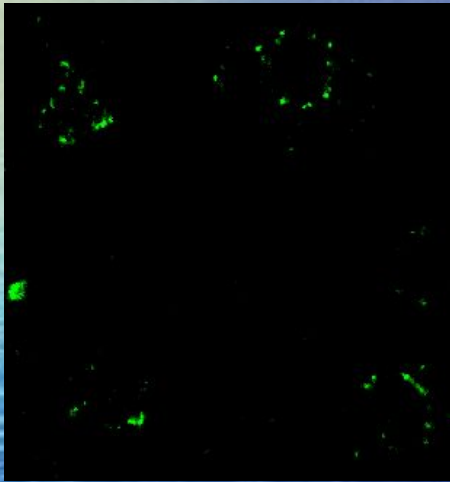
Альгинат –
хитозан (0,3%);
10 слоев



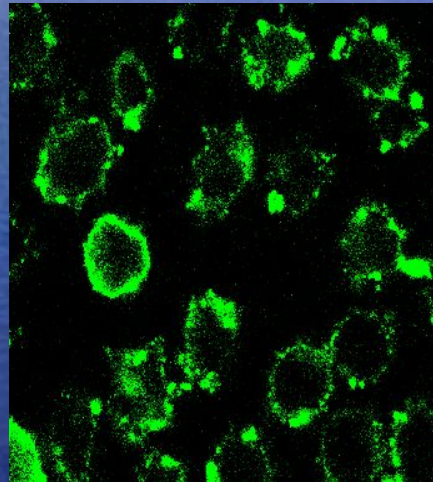
Альгинат –
хитозан с CaCl_2
0,3М; 10
слоев

Results

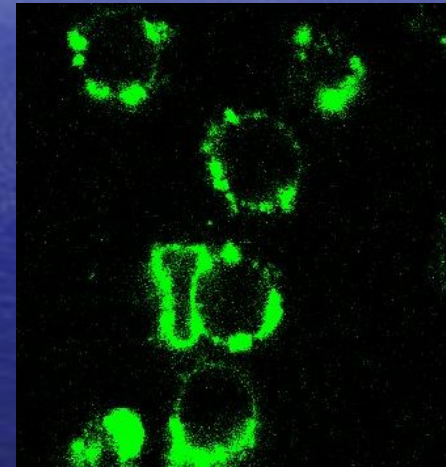
Alive Human Erythrocytes



Alginate – Poly-L-lysine
FITC labelled;
0,3mg/ml; 2 layers



Alginate –
Poly-L-lysine FITC
labelled; 0,3mg/ml;
16 layers



Alginate –
Poly-L-lysine FITC
labelled; 1 mg/ml; 2
layers

Инкапсулированная культура клеток селезенки

