

© О.І. Дельцова, С.Б. Геращенко, Ю.Б. Чайковський, 2017

УДК 611.018.1

О.І. ДЕЛЬЦОВА¹, С.Б. ГЕРАЩЕНКО¹, Ю.Б. ЧАЙКОВСЬКИЙ²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, медичний факультет, кафедра гістології, цитології та ембріології, Івано-Франківськ;

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, медичний факультет, кафедра гістології та ембріології, Київ

РОЛЬ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У РЕМІЄЛІНІЗАЦІЇ ГОЛОВНОГО І СПИННОГО МОЗКУ

У статті надано огляд літератури, в якому висвітлюється роль стовбурових клітин у процесах ремієлінізації нервових волокон головного і спинного мозку в нормальних і патологічних умовах.

Ключові слова: ремієлінізація, нервові волокна, головний мозок, спинний мозок

Хвороби головного і спинного мозку, особливо демієлінізуючі, є серйозними проблемами в неврології. Мієлінізація має вирішальне значення для нормального функціонування нервової системи в хребетних. У ЦНС мієлін продукується олігодендроцитами і втрата мієліну призводить до важких наслідків.

При розсіяному склерозі відбувається демієлінізація, яка тісно пов'язана з пошкодженням імунної системи. Стан олігодендроцитів і можливості ними мієлінізації аксонів можуть указати на те, чому демієлінізовані аксони дегенерують швидше, особливо при розсіяному склерозі. В експерименті показано, що ремієлінізація опосередковується попередниками олігодендроцитів, які мігрують у місце пошкодження завдяки хемотаксису, проліферують і диференціюються в зрілі олігодендроцити і виконують ремієлінізацію аксонів. При хронічних процесах це відбувається повільно, що, ймовірно, пов'язано зі станом нервових клітин. Терапевтичні стратегії включають трансплантацію клітин-попередників екзогенних і активацію мієлінізації ендogenous клітинами-опередниками. Це не впливає на перебіг нервових процесів [13].

Мезенхімні стовбурові клітини можуть сприяти ендogenous «ремонт» мієліну і модуляції імунної відповіді. За цих умов стратегічно важливою є заміна пошкоджених клітин або доставка до них факторів росту, імуномодуляторів або метаболічних ферментів [12].

R.J. Franklin, W.F. Blakemore [7] одними з перших показали, що шваноцити здатні мігрувати в ЦНС і мієлінізувати аксони при патологічних станах. Існують тонкощі взаємодії шваноцитів і астроцитів, що потребує їхніх подальших досліджень. Автори в експерименті *in vitro* представили дані про те, що для міграції шваноцитів й утворення мієліну значення має позаклітинний матрикс. Несумісність шванцитів та астроцитів є важливим аспектом біології гліальних клітин, які будуть мати вирішальне значення при ремієлінізації демієлінізованих аксонів при трансплантації шваноцитів у ЦНС.

Дослідники вказують на можливість відновлення мієліну при ураженнях ЦНС олігодендроцитами і шваноцитами, але за відсутності маркерів цих клітин такі висновки є передчасними для їхньої трансплантації в демієлінізовані ділянки спинного мозку дорослих мишей і щурів [1].

В експерименті на гризунах показано, що шваноцити, включаючи клітини диферону шваноцитів, які були пересажені в спинний мозок, можуть конкурувати з місцевими олігодендроцитами в ремієлінізації денудованих центральних аксонів нейронів спинного мозку. Мієлін, який вони утворюють, структурно нормальний і безпечний для нервової провідності. За сприятливих умов шваноцити мігрують на значну відстань (кілька міліметрів) і частково відновлюють пошкодження. Таким чином, шваноцити можуть підтримувати ріст аксона і відіграють важливу роль у відновленні нервових волокон. Можливість отримання великої кількості таких клітин дозволяє розглядати аутологічні шваноцити як джерела трансплантації і лікування наслідків демієлінізуючих і травматичних хвороб [18].

Процеси ремієлінізації і регенерації аксонів переважно вивчаються на тваринах. Ці процеси забезпечуються периферійними мієліноутворювальними клітинами. Водночас зроблені спроби трансплантації гризунам стовбурових клітин червоного кісткового мозку, що буде мати значення для майбутніх клінічних досліджень [3].

У дослідях із перерізкою спинного мозку було показано, що шваноцити сприяли аксональній регенерації та відновленню провідності. Автори обговорюють питання підготовки потенціальних стовбурових клітин для клінічної терапії демієлінізуючих хвороб людини [11].

Раніше H.S. Keirsted, W.F. Blakemore [10] показали, що ремієлінізація дозволяє відновлювати сальтаторну провідність і повернення нормальної функції нерва. Недостатність або порушення ремієлінізації є основою демієлінізуючих захворювань нервової системи. Із літератури відомо, що при ремієлінізації олігодендроцити виникають у результаті дедиференціації та/або проліферації зрілих олігодендроцитів, або створюються

виключно при проліферації і диференціації попередників гліальних клітин. Експерименти з перерізкою спинного мозку в щурів показали, що: 1) олігодендроцити, які виживають у ділянці демієлінізації, не сприяють ремієлінізації; 2) ремієлінізація здійснюється з попередників гліоцитів; 3) збільшення кількості попередників гліоцитів є місцевою реакцією; 4) поділ попередників олігодендроцитів – симетричний, що викликає виснаження їхнього пулу в білій речовині.

Часто це проявляється порушенням утворення мієліну і є наслідком того, що олігодендроцити стають конкретними і єдиними жертвами хвороб (судинні захворювання, травми, запальна демієлінізація). Саме ці хвороби стають привабливими для клітинної терапії [8].

Мультипотентні нервові стовбурові клітини здатні породжувати як нейрони, так і гліоцити як у тварин, так і в людини. Тому в лікувальній стратегії їх можна використати для лікування втрати нейронів при хворобі Паркінсона, при розладах в утворенні мієліну, при травмах спинного мозку, для відновлення нейронів при нейродегенеративних захворюваннях [9].

Розсіяний склероз – це запальні демієлінізуючі розлади в ЦНС. В останні десятиліття вказують на те, що при цій хворобі під впливом стресових факторів пошкоджуються клітини, які генерують і підтримують стан мієліну в ЦНС, а реакція ендоплазматичної сітки клітини дозволяє оговтатися і вижити після цих стресових подій [6].

Ремієлінізація – це формування нових мієлінових оболонок навколо аксонів ЦНС дорослих. Ремієлінізація може відновити властивості провідності аксонів (тим самим відновити неврологічні функції) і все частіше говорять про її нейропротекторне значення для аксонів. Особливо ці питання стосуються ремієлінізуючих процесів при розсіяному склерозі.

Експериментальне вивчення ремієлінізації показало, що вона відбувається в 2 фази. Перша складається з колонізації пошкоджень попередниками олігодендроцитів, друга – з їхньої диференціації в мієліноутворювальні олігодендроцити, що контактують із демієлінізованими аксонами для створення функціонально активних мієлінових оболонок. При цьому можна ідентифікувати кілька інтра- та екстрацелюлярних молекул, які є маркерами цих етапів відновлення. Теоретично «ремонт» демієлінізуючих пошкоджень може відбутися при підвищенні внутрішніх відновних процесів, за допомогою введення факторів ремієлінізації або за допомогою терапії з імуноглобуліном. Альтернативно, ендогенне відновлення можна викликати введенням мієліногенетичних клітин, які визначені кандидатами для відновлення, у ділянки демієлінізації [4].

M. Stangel [20] запропонував пересадку олігодендроцитів при розсіяному склерозі. Це доведено в експериментах, і почалися клінічні випробування.

Найбільш перспективними для цієї мети автор вважає шваноцити з литкових нервів пацієнта, отриманих у результаті біопсії. Але сам автор висловлює сумнів, що трансплантація клітин стане клінічною практикою в найближчому майбутньому. При лікуванні демієлінізуючих хвороб виникають труднощі трансплантації та існують етичні проблеми [19].

Завжди вважалося, що шваноцити є прерогативою периферійної нервової системи. Але є дані, що існують їхні попередники в ЦНС, які дають початок шваноцитам. Їх отримали і помістили *in vitro* з наступною трансплантацією у вільні від астроцитів ділянки демієлінізації *in vivo*. Отримано дані, що ці шваноцити можуть ремієлінізувати аксони в ЦНС [2].

Водночас A. Woodhoo et al. [17] указують на те, що гліальні клітини ЦНС і шваноцити несумісні. Тобто шваноцити не можуть мієлінізувати аксони в ЦНС. Цього можна уникнути, якщо отримати ці клітини від новонароджених або ембріонів щурів в експерименті. Через 1–2 міс такі шваноцити, пересаджені в ЦНС, стають ультраструктурно подібними до шваноцитів периферійних нервів і добре мігрують у тканинах ЦНС. Висновок: шваноцити є ідеальними кандидатами для трансплантації при розсіяному склерозі.

Таким чином, терапія стовбуровими клітинами є перспективним підходом до стратегії ремієлінізації при демієлінізуючих і травматичних пошкодженнях спинного мозку. У дорослих ссавців у головному і спинному мозку існують самовідновлюючі нейронні стовбурові клітини / клітини-попередниці. Автори трансплантували ці клітини трансгенним мишам у 2 ділянки фокальної і вродженої демієлінізації. При наступному рентгєнєвському опроміненні трансплантовані клітини диференціювалися в межах олігодендроцитів і тільки поодинокі брали участь у ремієлінізації аксонів. Без рентгєнєвського пошкодження ці клітини диференціювалися в клітини, подібні до шваноцитів (за ультраструктурою, експресією маркерів шваноцитів, утворенням периферійного мієліну). Після пересадки в спинний мозок, навпаки, фенотипово олігодендритні клітини формують компактний мієлін, а шваноцитоподібні – ні. Це демонструє високу пластичність даних клітин [14].

До теперішнього часу немає способів стимуляції ремієлінізації в ЦНС дорослих. Дослідження онтогенезу олігодендроцитів на клітинному та молекулярному рівнях може надати сигнали для розробки такого лікування, яке буде ефективним для ремієлінізації пацієнтів після рецидиву розсіяного склерозу. Нейротрансмітери, що діють через іонотропні рецептори попередників олігодендроцитів та деякими членами сімейства факторів росту нейрегулінів, можуть модулювати їхню проліферацію та диференціювання [16].

Застосування гормонів щитоподібної залози в гризунів у моделях гострих та хронічних

дем'єлінізуючих захворювань покращує їхній клінічний перебіг, патологію та рем'єлінізацію. Короткі протоколи лікування трийодтироніном змінюють баланс дем'єлінізації / рем'єлінізації до рем'єлінізації. Виявили, що у важкохворих тварин виявляється гіпотиреоз та серйозні зміни експресії дейодінази та рецепторів тиреоїдних гормонів мРНК в спинному мозку, які повністю виправлялися за допомогою лікування гормонів щитоподібної залози [22]. Підтверджено, що в ембріональному розвитку та дослідженнях *in vitro* гормони щитоподібної залози відіграють основну роль при дозріванні олігодендроцитів [23] і регулюють експресію генів білка мієліну [5].

Важливу роль у вищевказаній нейриті, синаптогенезі та нейрональній диференціації відіграють молекула адгезії нервових клітин (NCAM) і NCPM-міметичний пептид FG Loop (FGL), який сприяє виживанню нейронів *in vitro*. Під час диференціації NCAM сприяє нейрогенезу, тоді як FGL індукує

олігодендрогліальний фенотип і не торкається астроцитарної диференціації. Ці диференційні ефекти від NCAM та FGL опосередковуються через різні рецептори [21].

Так, нейротрофічні фактори, що виділяють із стовбурових клітин жирової тканини людини, на думку Razavi S. et al. [15], можуть бути чудовим джерелом клітин для клітинної терапії при нейродегенеративних захворюваннях. Ці клітини здатні виділяти деякі нейротрофічні речовини, такі як фактор росту нервів та нейротрофічний фактор, які, зазвичай, одержують із гліоцитів. В експериментах результати дослідження впливу жирових стовбурових клітин показали, що за умов їхньої трансплантації в процесі рем'єлінізації середня товщина оболонки мієліну, а також діаметрів аксонів були значно більші, ніж в інших групах. Імуногістохімічний аналіз показав, що в цій групі понад 10 % пересаджених клітин були позитивними для специфічних маркерів олігодендроцитів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Baron-Van Evercooren A. Future prospects in transplantation / A. Baron-Van Evercooren // *Ann. Neurol.* — 1994. — Vol. 36 (Suppl.). — P. 151—156.
2. Blakemore W.F. The case for a central nervous system (CNS) origin for the Schwann cells that remyelinate CNS axons following concurrent loss of oligodendrocytes and astrocytes / W.F. Blakemore // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2005. — Vol. 31 (1). — P. 1—10.
3. Cell transplantation of peripheral-myelin-forming cells to repair the injured spinal cord / J.D. Kocsis, Y. Akiyama, K.L. Landford [et al.] // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 2002. — Vol. 39 (2). — P. 287—298.
4. Chari D.M. Remyelination in multiple sclerosis / D.M. Chari // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2007. — Vol. 79. — P. 589—620.
5. Endogenous stem and precursor cells for demyelinating diseases: an alternative for transplantation? / G. D'Intino, G. Perretta, A. Taglioni [et al.] // *Neurol. Res.* — 2006. — Vol. 28 (5). — P. 513—517.
6. Endoplasmic reticulum stress response as a potential therapeutic target in multiple sclerosis / M.T. Getts, R.R. Getts, A.P. Kohm [et al.] // *Therapy.* — 2008. — Vol. 5 (5). — P. 631—634.
7. Franklin R.J. Requirements for Schwann cell migration within CNS environments: a viewpoint // R.J. Franklin, W.F. Blakemore // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 1993. — Vol. 11 (5). — P. 641—649.
8. Goldman S.A. Cell replacement therapy in neurological disease / S.A. Goldman, M.S. Windrem // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2006. — Vol. 361. — P. 1463—1475.
9. Goldman S. Stem and progenitor cell-based of the human central nervous system / S. Goldman // *Nat. Biotechnol.* — 2005. — Vol. 23 (7). — P. 862—871.
10. Keirsted H.S. The role of oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitors in CNS remyelination / H.S. Keirsted, W.F. Blakemore // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1999. — Vol. 468. — P. 183—197.
11. Kocsis J.D. Neuprecursors as a cell to repair the demyelinated spinal cord / J.D. Kocsis, Y. Akiyama, C. Radtke // *J. Neurotrauma.* — 2004. — Vol. 21 (4). — P. 441—449.
12. Miller R.H. Cellular approaches for stimulating CNS remyelination / R.H. Miller, L. Bai // *Regen Med.* — 2007. — Vol. 2 (5). — P. 817—829.
13. Miron V.E. Cells of the oligodendroglial lineage, myelination, and remyelination / V.E. Miron, T. Kuhlmann, J.P. Antel // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol. 1812 (2). — P. 184—193.
14. Mothe A.J. Transplanted neural stem/progenitor cells generate myelinating oligodendrocytes and Schwann cells in spinal cord demyelination and dysmyelination / A.J. Mothe // *Exp. Neurol.* — 2008. — Vol. 213 (1). — P. 176—190.
15. Remyelination improvement after neurotrophic factors secreting cells transplantation in rat spinal cord injury / S. Razavi, N. Ghasemi, M. Mardani [et al.] // *Iran. J. Basic. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 20 (4). — P. 392—398.
16. Rogister B. What are the realistic hopes for remyelination in the central nervous system? / B. Rogister // *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.* — 2003. — Vol. 158 (5—6). — P. 269—276.
17. Schwann cell precursors: a favourable cell for myelin repair in the Central Nervous System / A. Woodhoo, V. Sahni, J. Glison [et al.] // *Brain.* — 2007. — Vol. 130 (Pt8). — P. 2175—2184.
18. Schwann cell transplantation and myelin repair of the CNS / A. Baron-Van Evercooren, V. Avellana-Adalid, F. Lachapelle [et al.] // *Mult. Scler.* — 1997. — Vol. 3 (2). — P. 157—161.
19. Stangel M. Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis / M. Stangel, H.P. Hartung // *Prog. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 68 (5). — P. 361—376.

20. Stangel M. Transplantation of myelinating cells as regenerative therapy for multiple sclerosis-clinical studies / M. Stangel // *Nervenarzt*. — 2002. — Vol. 73 (10). — P. 937—945.
21. The synthetic NCAM mimetic peptide FGL mobilizes neural stem cells in vitro and in vivo / R. Klein, S. Blaschke, B. Neumaier [et al.] // *Stem Cell Rev.* — 2014. — Vol. 10 (4). — P. 539—547.
22. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from an inflammatory-demyelinating disease / L. Calzà, M. Fernandez, A. Giuliani [et al.] // *Brain Res. Brain Res. Rev.* — 2005. — Vol. 48 (2). — P. 339—346.
23. Triiodothyronine administration ameliorates the demyelination/remyelination ratio in a non-human primate model of multiple sclerosis by correcting tissue hypothyroidism / G. D'Intino, L. Lorenzini, M. Fernandez [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* — 2011. — Vol. 23 (9). — P. 778—790.

O.I. DYELTSOVA¹, S.B. HERASHCHENKO¹, Yu.B. CHAIKOVSKIY²

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University, Medical Faculty, Department of Histology, Cytology and Embryology, Ivano-Frankivsk*

²*National Medical University name after O.O. Bogomoletz, Department of Histology and Embryology, Kyiv*

ROLE OF STEM CELLS IN REMYELINATION OF BRAIN AND SPINAL CORD

The article presents a literature review in which highlighted the role of stem cells in processes of remyelination of nerve fibres of brain and spinal cord in normal and pathological conditions.

Key words: remyelination, nerve fibres, brain, spinal cord

Стаття надійшла до редакції: 5.09.2017 р.