

СЕКЦИЯ «БИОФИЗИКА»

УДК 577

П.С.Бабич (6 курс, каф. БФ),
В.М.Михайлов, в.н.с., д.б.н. (ИНЦ РАН), В.В.Зенин, в.н.с., к.б.н. (ИНЦ РАН)

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОТ ВВЕДЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА МЫШАМ ЛИНИИ MDX, НЕСУЩИМ МУТАЦИЮ В ГЕНЕ ДИСТРОФИНА (МОДЕЛЬ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА)

Белок дистрофин относится к цитоскелетным белкам суперсемейства спектрина. Он локализуется в цитоплазме под клеточной мембраной и составляет часть пути передачи сигнала с экстраклеточного матрикса на цитоскелет. Кроме того, присутствие дистрофина в мышечном волокне необходимо для стабилизации связи пучков сократительных филаментов с саркоплазматической мембраной.

Влияние отсутствия дистрофина на дифференцировку поперечно-полосатых мышц наиболее подробно изучено у людей с миодистрофией Дюшенна и Беккера. Экспериментальной моделью заболевания человека являются мыши MDX, у которых вследствие точечной мутации гена отсутствует синтез дистрофина. Отсутствие дистрофина нарушает цитодифференцировку мышечных волокон как у человека, так и у мышей MDX. Размеры таких волокон уменьшены, а ядра сохраняют центральное положение, что свидетельствует об остановке дифференцировки волокон.

Многие авторы указывают на гибель мышечных волокон как основную причину ослабления функциональной способности мышц как у человека при миодистрофии Дюшенна, так и у мышей MDX. Ранее мыши MDX были использованы как модель для анализа методов генной терапии миодистрофии Дюшенна, являющейся для человека смертельным заболеванием. В случае генной терапии заболеваний человека проблема иммунной совместимости остается нерешенной. Именно поэтому в настоящий момент все больше внимания уделяется исследованию возможностей клеточной терапии некоторых заболеваний генетического происхождения.

В ходе выполнения работы исследовалась эффективность клеточной терапии миодистрофии Дюшенна на модели мышей MDX. Поскольку введение уже дифференцированных кардиомиоцитов непосредственно в миокард должно быть наиболее эффективным терапевтическим приемом, целью работы стало получение культуры дифференцированных кардиомиоцитов из плюрипотентных мезенхимальных клеток костного мозга. Для решения этой задачи применяется метод обогащения суспензии клеток костного мозга плюрипотентными мезенхимальными клетками путем иммунной магнитной сепарации. В качестве доноров клеток в данном исследовании использованы трансгенные мыши C57/6 (немутантный по дистрофину аналог мышей MDX), несущие в составе генома ген зеленого флуоресцирующего белка (GFP), наличие которого облегчает отслеживание и идентификацию клеток донора в тканях реципиента.

Нами показано, что инъектирование клеток костного мозга мышей линии C57/6(GFP⁺) мышам MDX значительно повышает их выживаемость вследствие быстрого восстановления утраченных кардиомиоцитов. При этом наблюдается и восстановление поперечно-полосатой мускулатуры мышей MDX (даже в большей степени, чем миокарда, что объясняется различной проницаемостью тканей). Инъектирование производилось в хвостовую вену донорной мыши, так как метод введения клеточной суспензии непосредственно в миокард

является тяжелоосуществимым (из-за очень высокой частоты сокращений сердечной мышцы) и требует дополнительной отработки. Кроме того, было проведено сравнение эффективности применения как цельной суспензии клеток костного мозга, так и суспензии, обогащенной плюрипотентными мезенхимальными клетками. В ходе сравнения было показано, что при применении обогащенной суспензии уровень гибели среди введенных клеток ниже, клетки быстрее проникают в целевые ткани.