

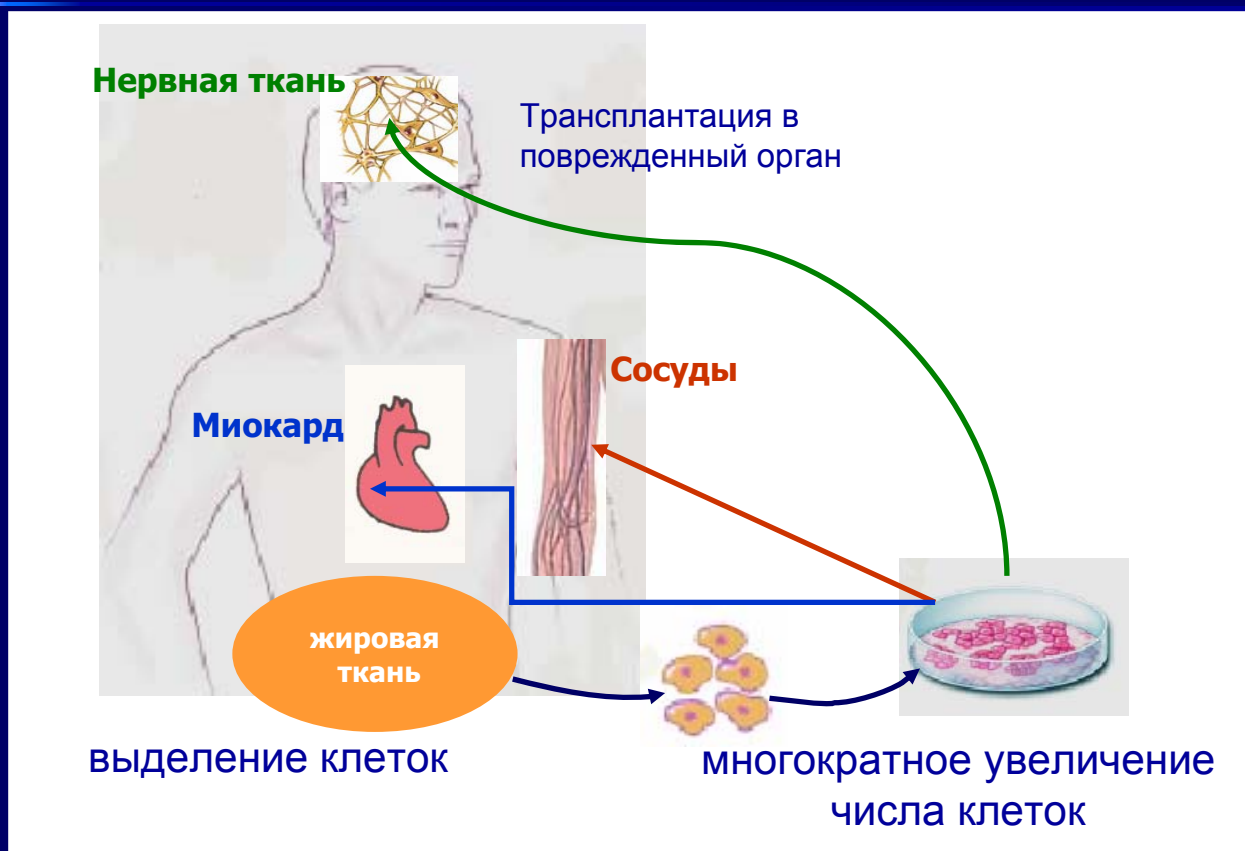
Стромальные клетки жировой ткани :

перспективы использования в медицине

Калинина Н.И., Рубина К.А., Сысоева В.Ю.,
Цоколаева З.И., Ефименко А.Ю., Трактурев Д.О.,
Марч К.Л., Чаусская И.Ю., Дробышев А.Ю.,
Парфенова Е.В., Ткачук В.А.

Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова
Российский кардиологический научный центр
Московский государственный медико-стоматологический университет
ООО «Генная и клеточная терапия»
Университет Индианы, США

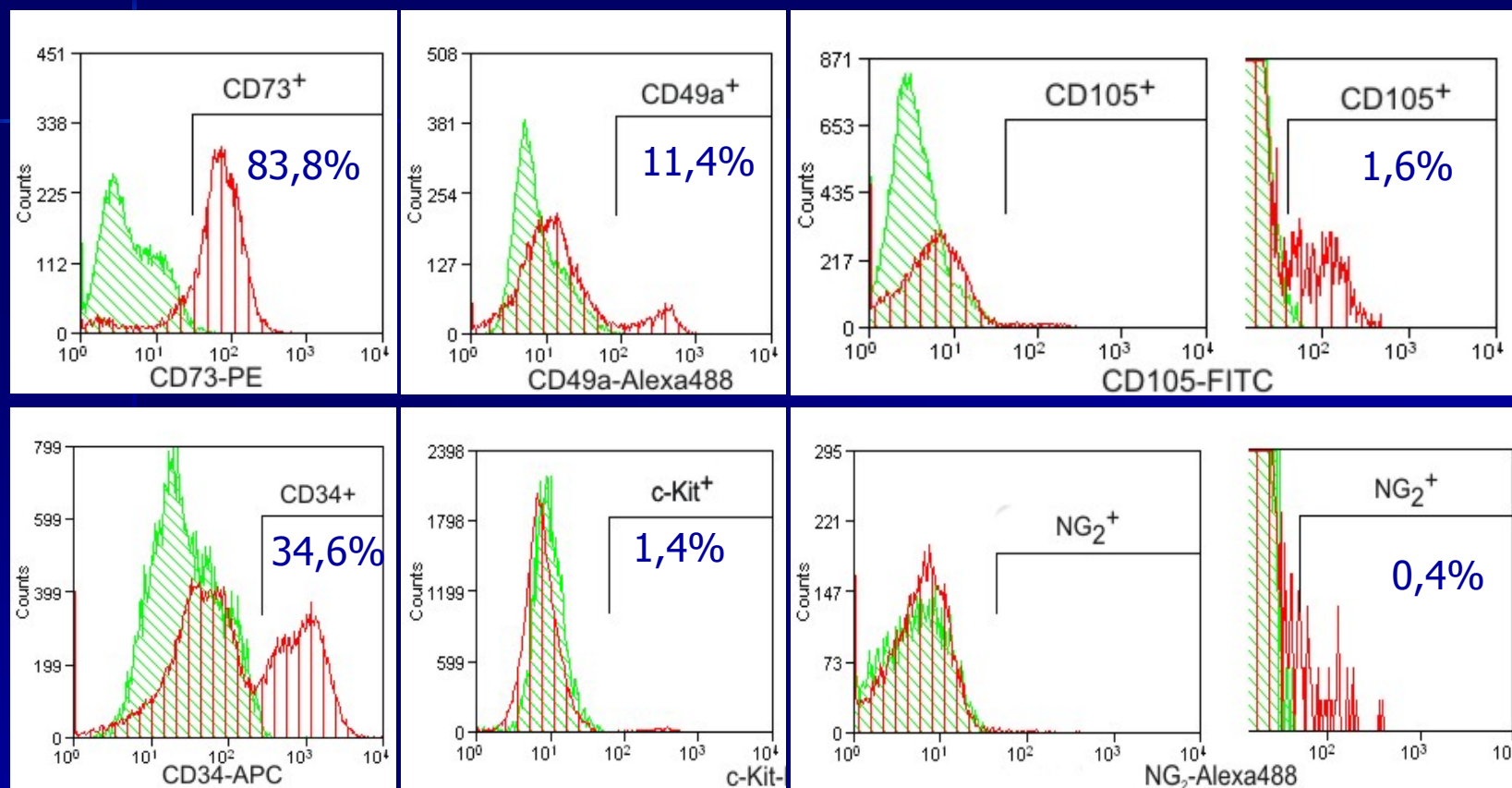
Жировая ткань – доступный источник прогениторных клеток



Выделение стромальных клеток из жировой ткани



Свежевыделенные СКЖТ содержат прогениторные клетки



Зеленый – изотипический контроль; красный – антитела

Стромальные клетки жировой ткани обладают пластичностью

Кардиомиоциты

Эндотелий

(Planat-Benard, et al 2004)

Нейроны и глия

(Yang et al, 2004)

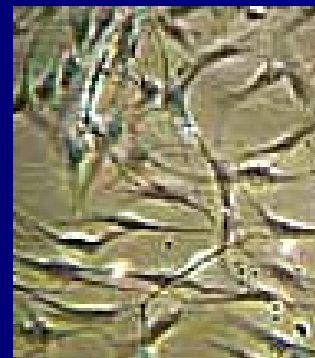
Гепатоциты

(M. Seo et al, 2005)

β -клетки
поджелудочной железы

(Timper et al, 2006)

СКЖТ



Хондроциты

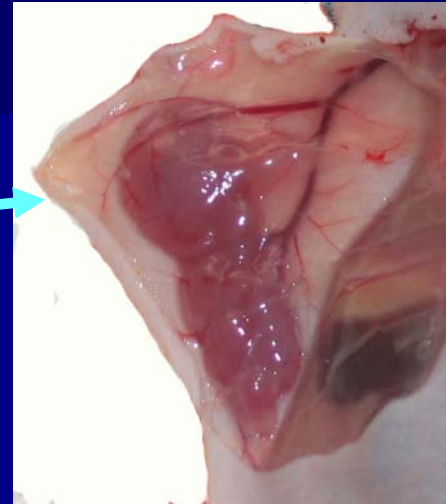
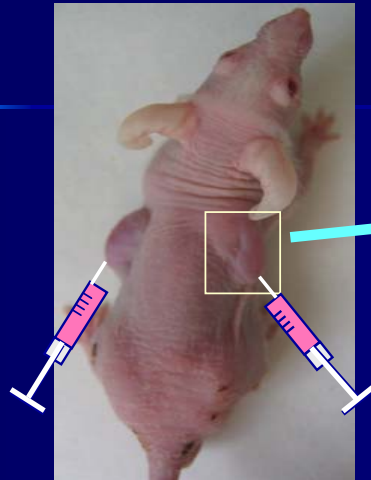
Остеобласты

Адиipoциты

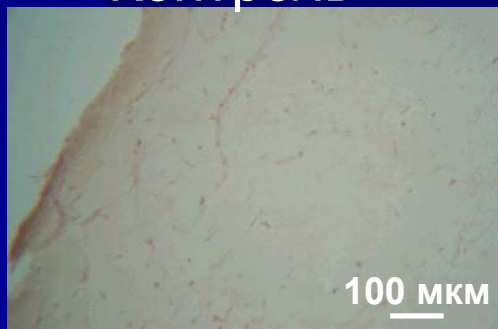
(Zuk et al, 2002)

Использование в реконструктивной хирургии

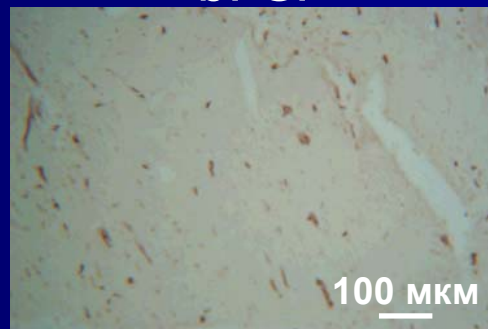
Развитие сосудистой сети под влиянием СКЖТ



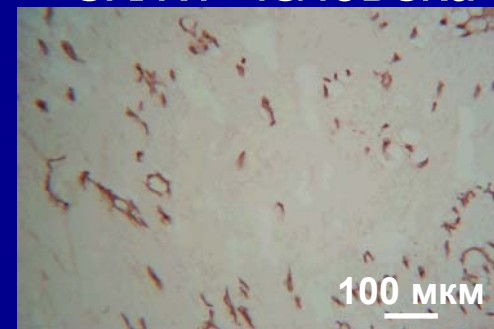
Контроль



bFGF

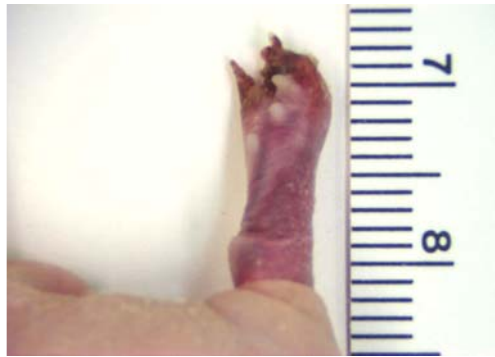


СКЖТ человека



Окраска на CD31 мыши

Введение стромальных клеток жировой ткани стимулирует восстановление кровотока

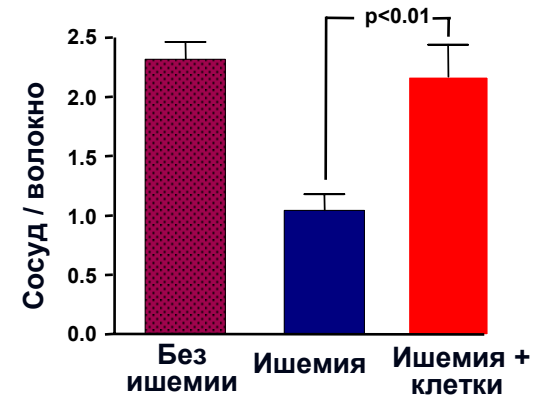


Без клеток

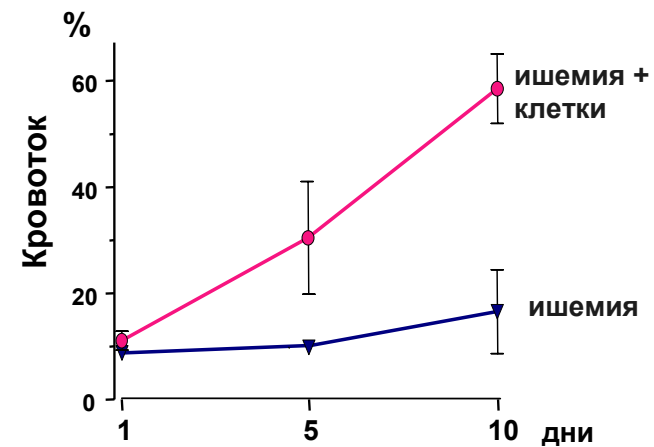


Введены клетки

Количество сосудов

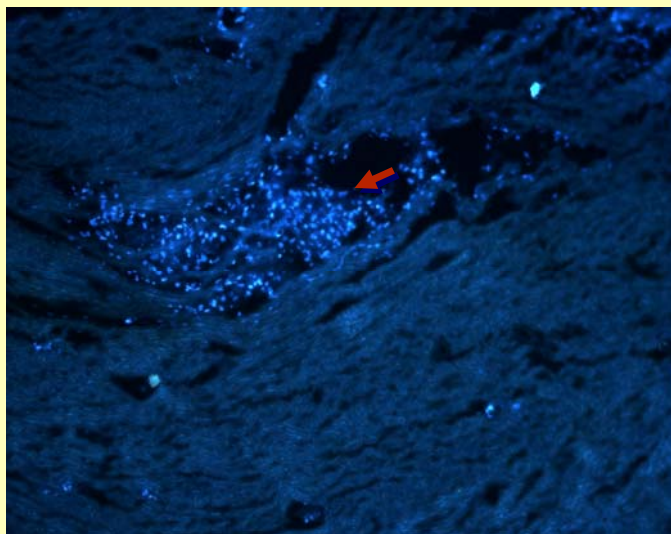


Кровоток (лазер-доплер)



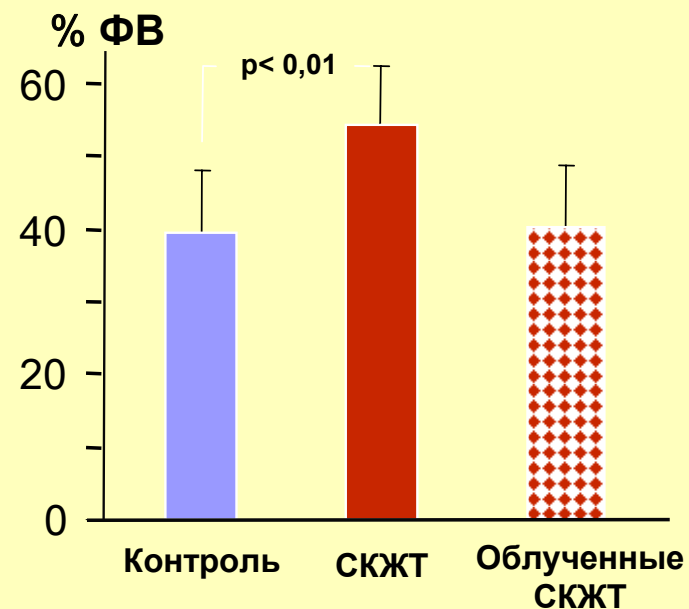
Введение СКЖТ после инфаркта миокарда улучшает функцию сердца

СКЖТ в периинфарктной зоне сердца крысы через 7 дней после введения

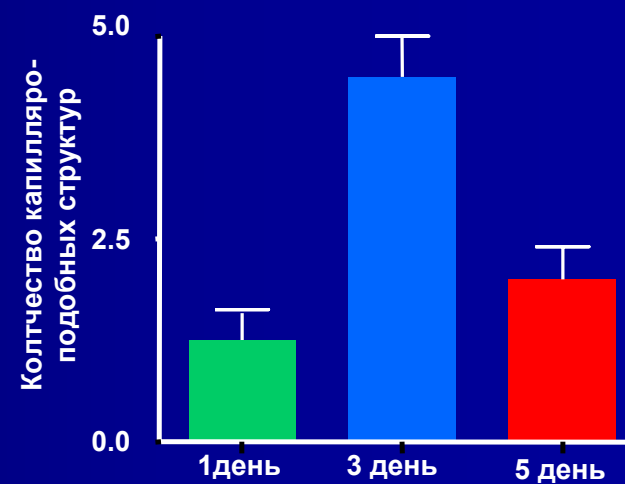
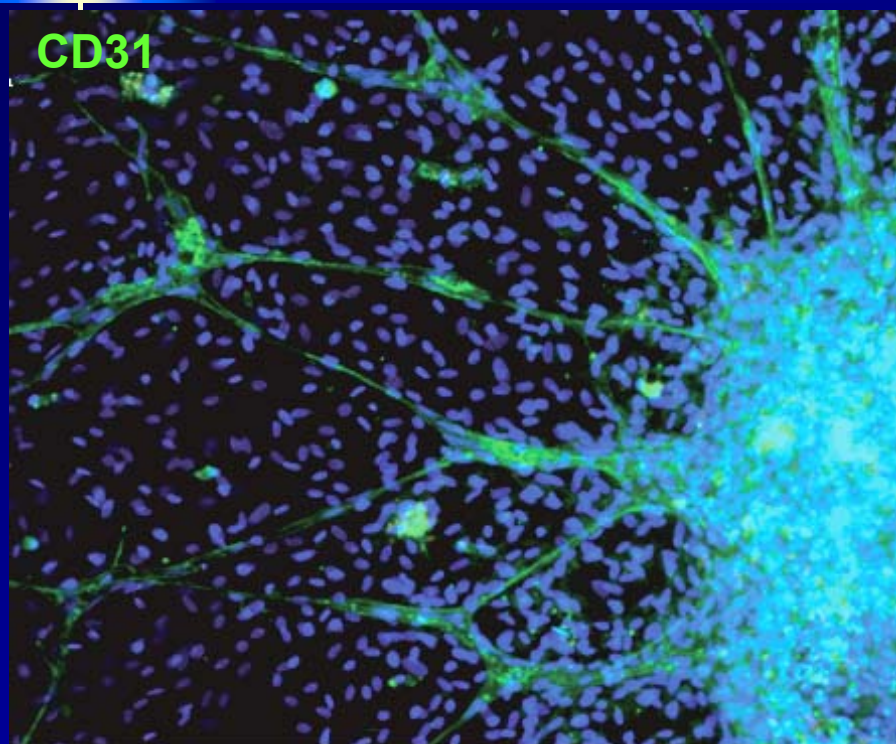


← - СКЖТ, меченные DAPI

Фракция выброса левого желудочка (ЭХОКГ) через 1 месяц после ИМ у крыс

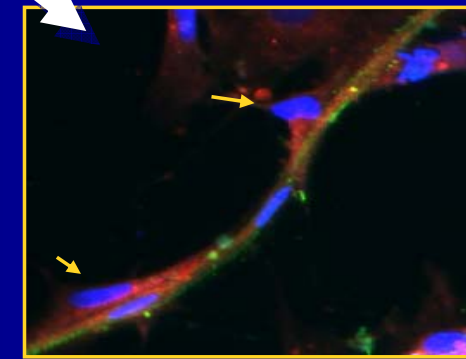
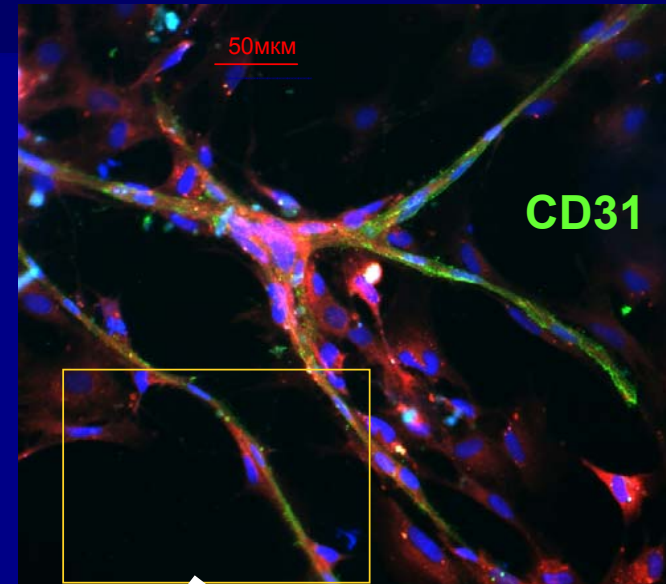
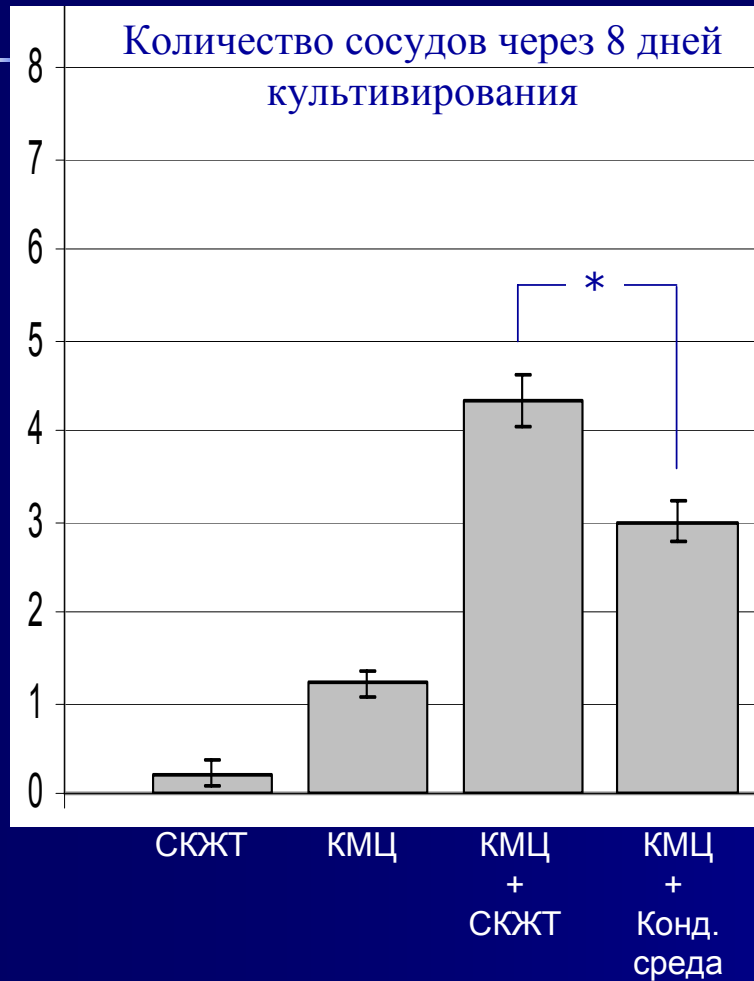


Формирование капилляро-подобных структур в культуре кардиомиоцитов

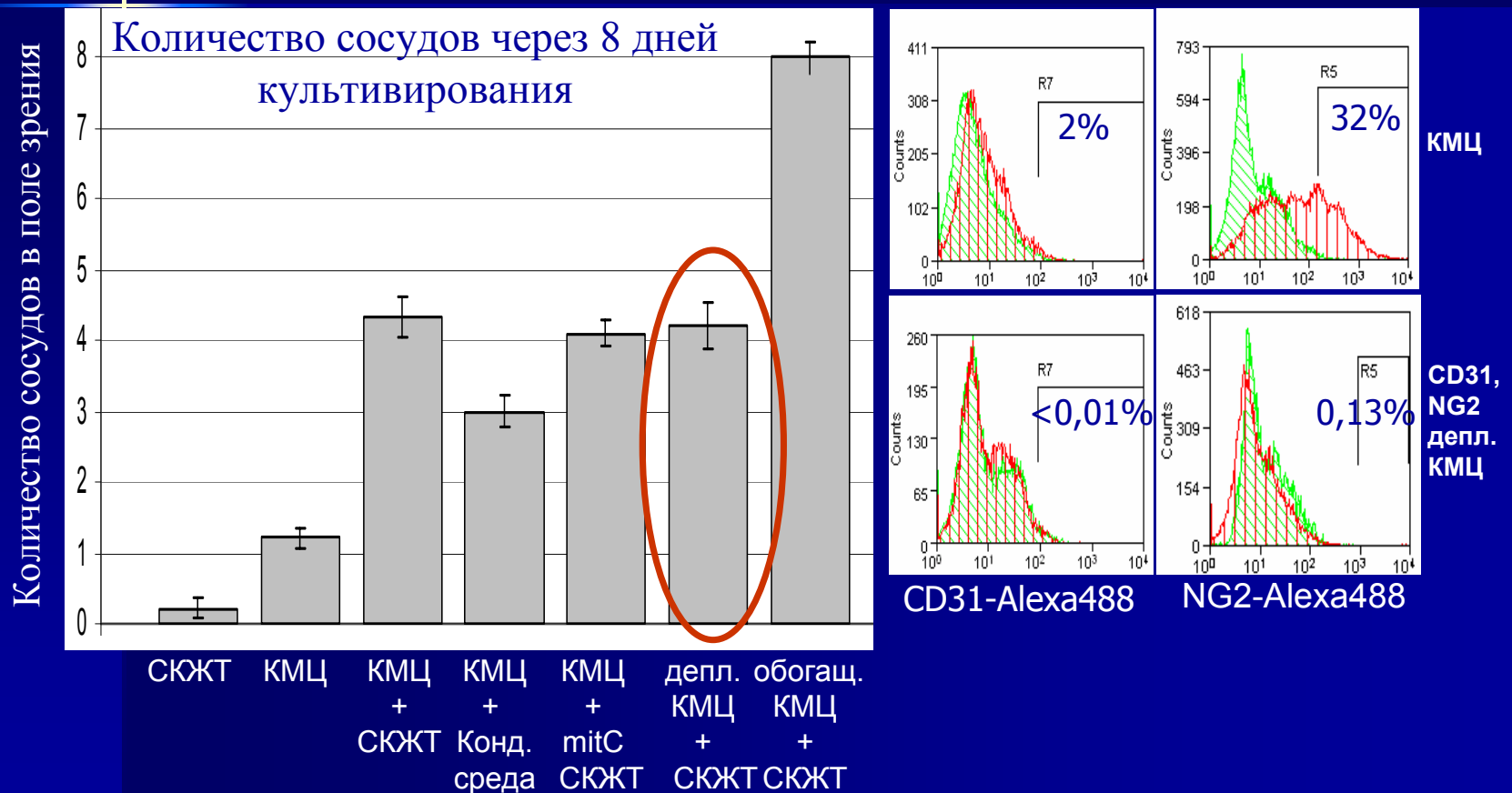


СКЖТ стабилизируют капилляро-подобные структуры в культуре кардиомиоцитов

Количество сосудов в поле зрения



СКЖТ стимулируют формирование капилляро-подобных структур в культуре кардиомиоцитов не содержащей зрелых сосудистых клеток



СКЖТ стимулируют рост кровеносных сосудов

Активация эндотелиальных клеток:

продукция ангиогенных и подавляющих апоптоз факторов роста (VEGF, bFGF, HGF, TGF β)

Стабилизация формирующихся сосудов:

взаимодействие перicyтов с растущими сосудами



Стимуляция дифференцировки:

резидентных прогениторных клеток

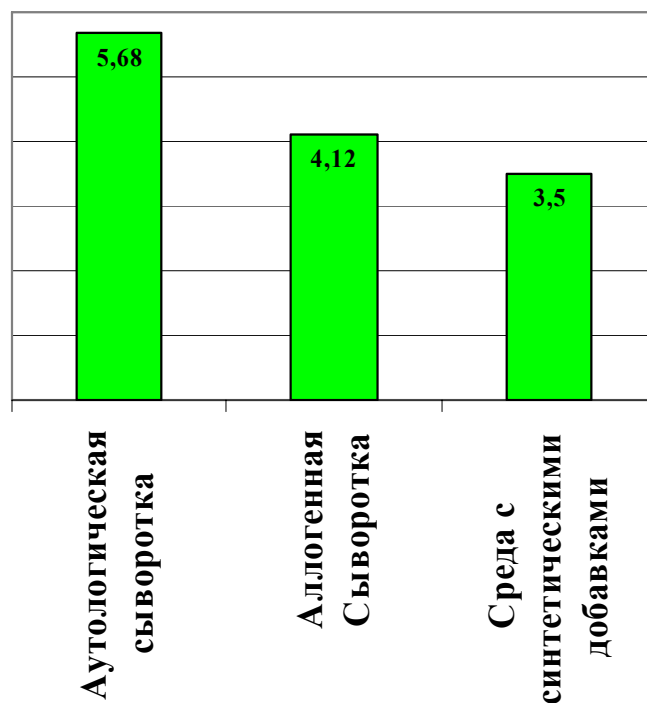
Использование для восстановления кровоснабжения тканей

Проблемы клеточной терапии

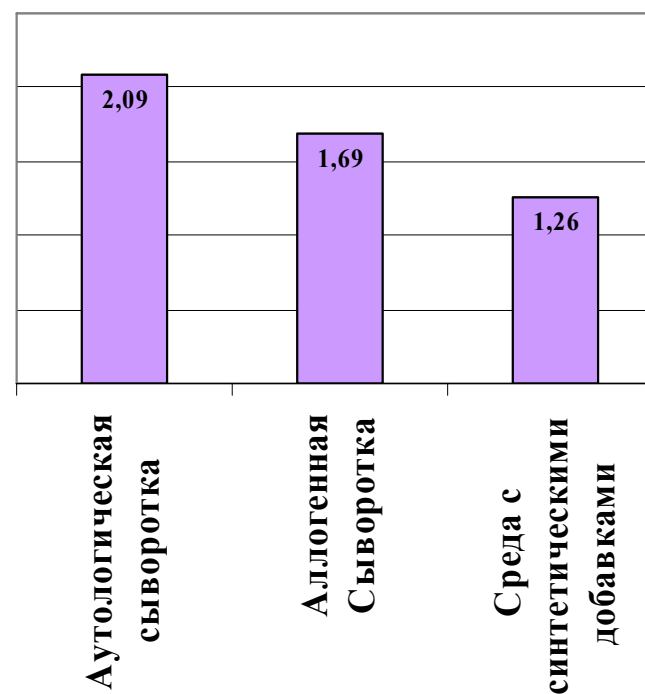
- Гибель трансплантированных клеток
 - *Трансплантация на носителях*
 - *Обработка клеток перед трансплантацией*
- Перенос инфекций животных
- Иммунная реакция на белки животных
 - *Использование собственной сыворотки крови пациента*
 - *Использование синтетических заместителей сыворотки*

Аутологичная сыворотка стимулирует пролиферацию СКЖТ

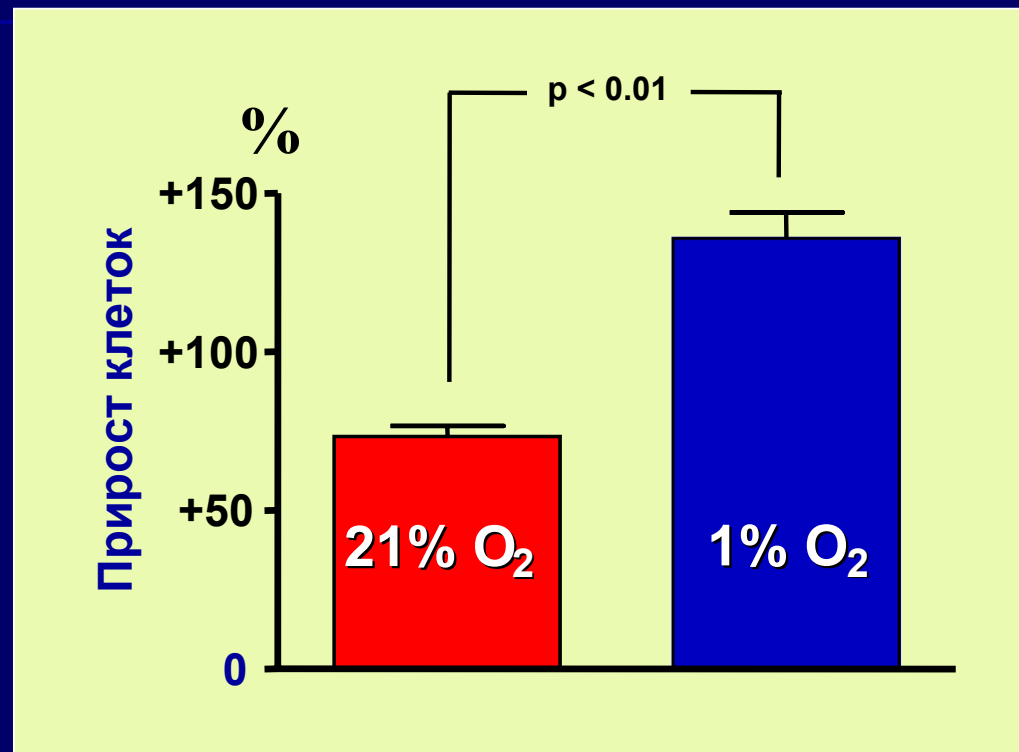
Митотический индекс %
(на 1000 клеток)



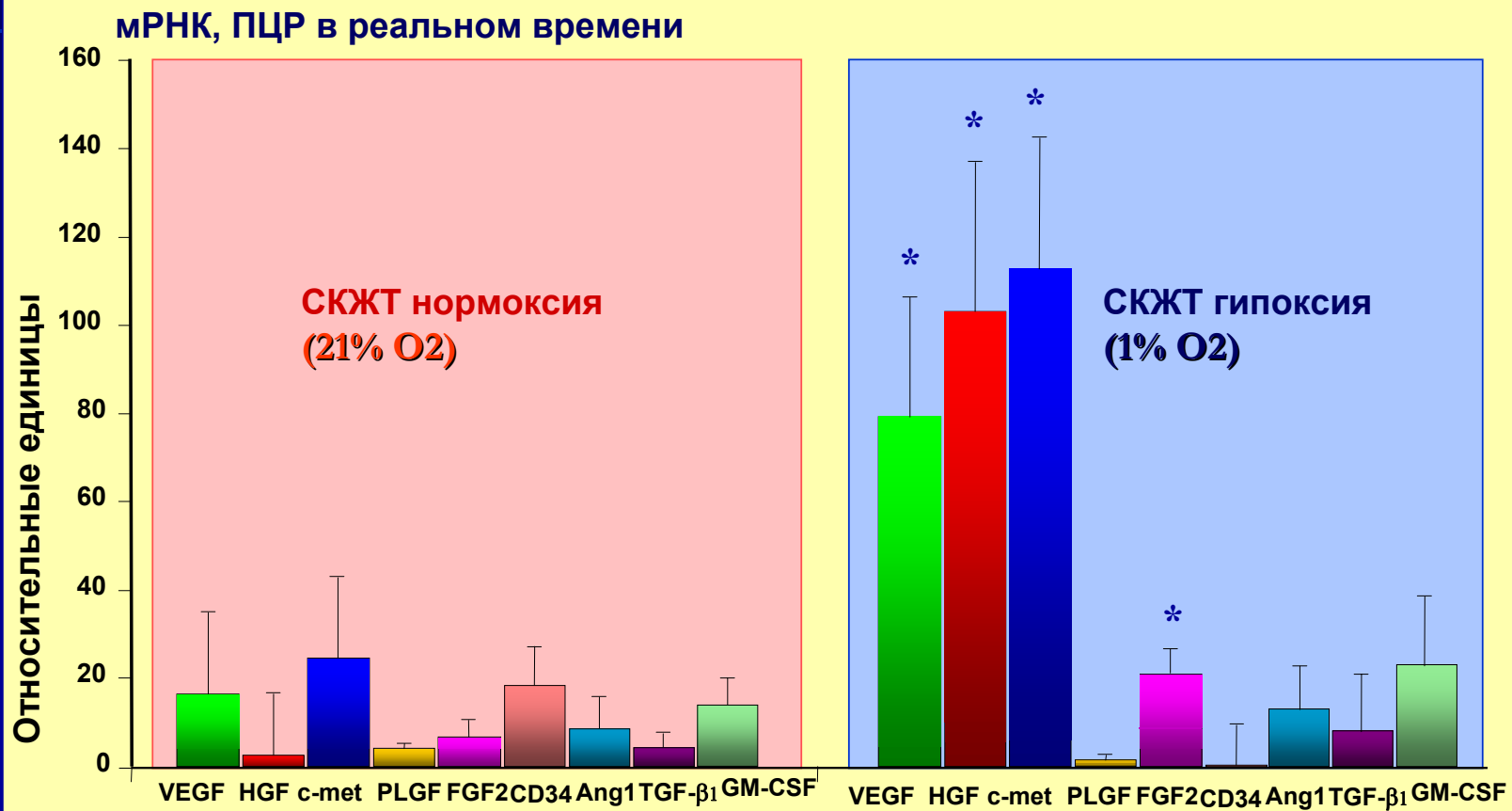
Апоптотический индекс %
(на 1000 клеток)



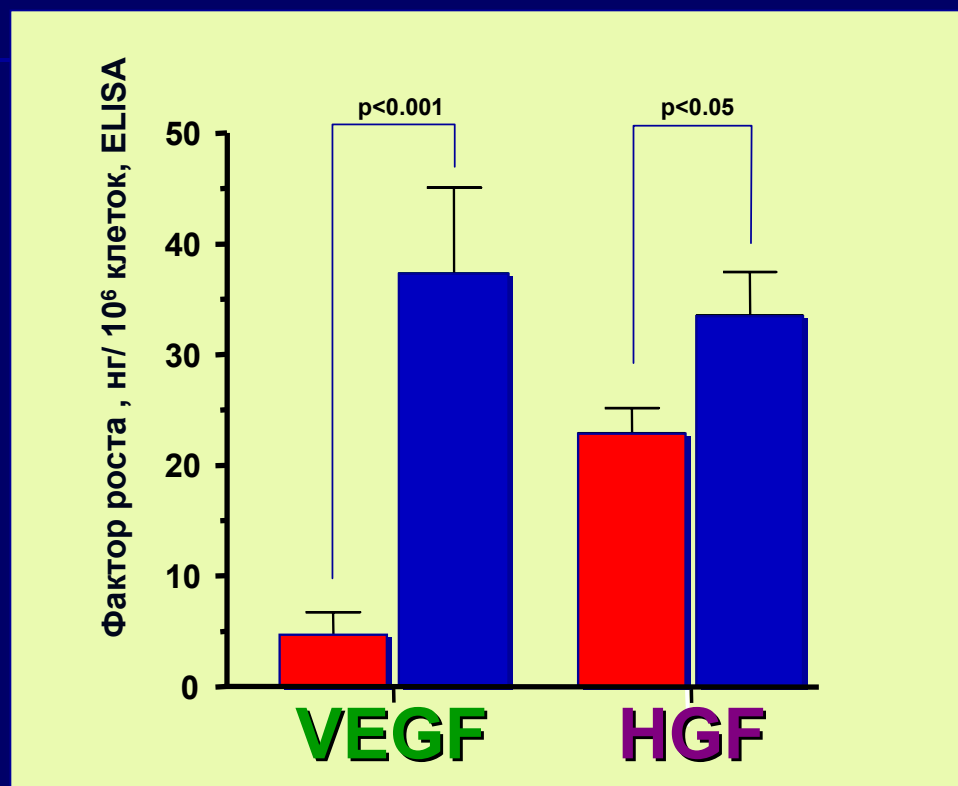
Гипоксия стимулирует пролиферацию СКЖТ человека



Гипоксия стимулирует экспрессию про-ангиогенных факторов СКЖТ



Гипоксия стимулирует секрецию про-ангиогенных факторов СКЖТ

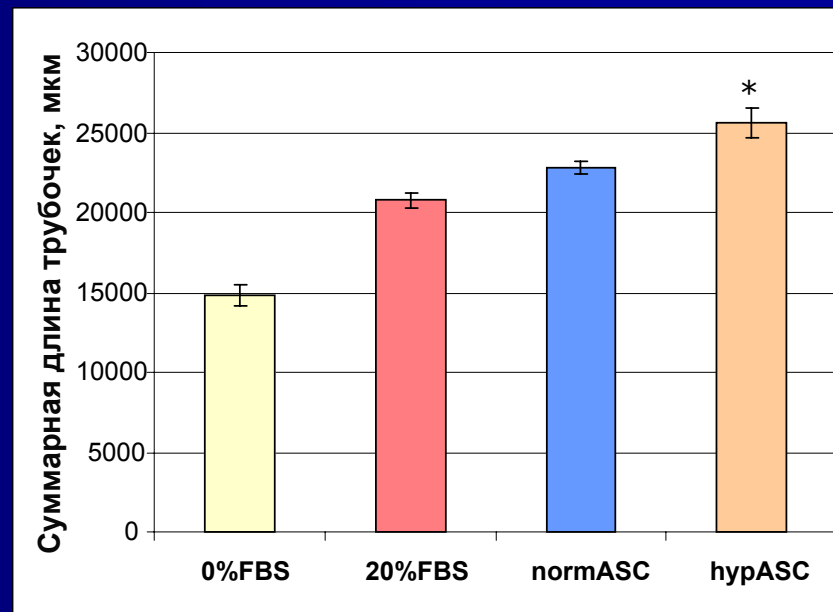
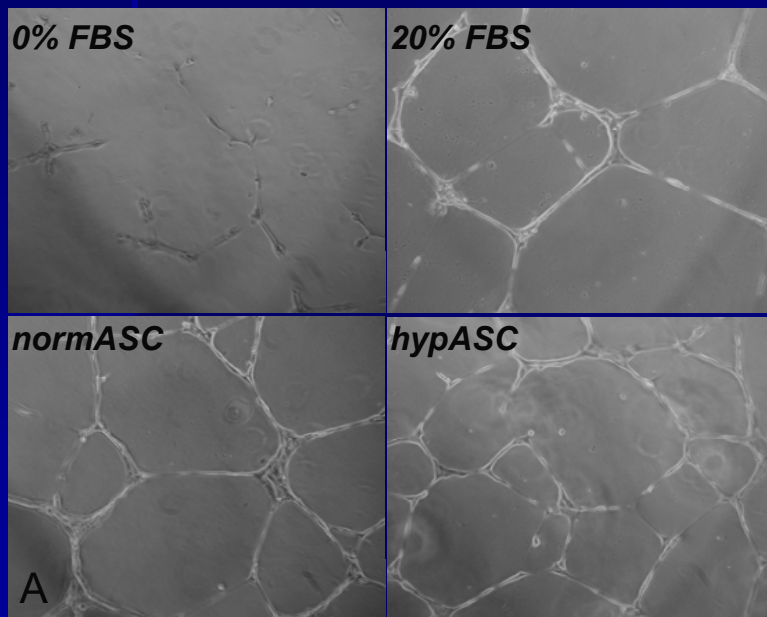


- нормоксия



- гипоксия

Кондиционированная среда СКЖТ, культивируемых в условиях гипоксии, стимулирует образование капилляроподобных структур



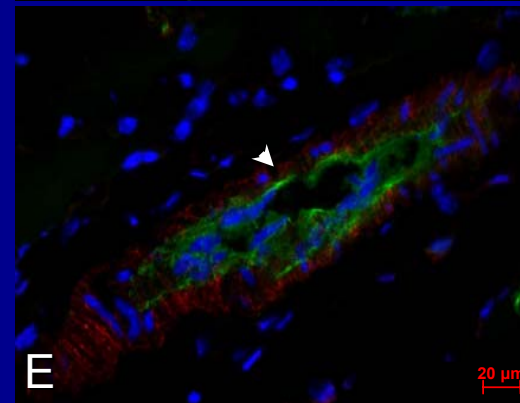
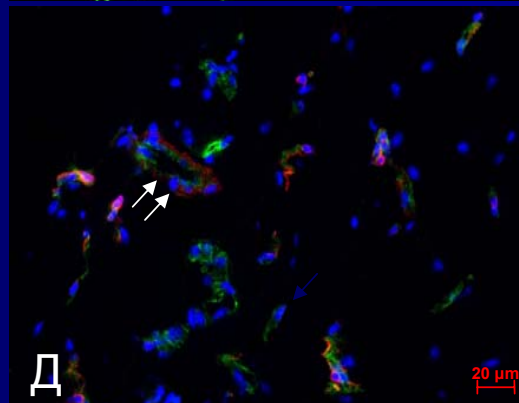
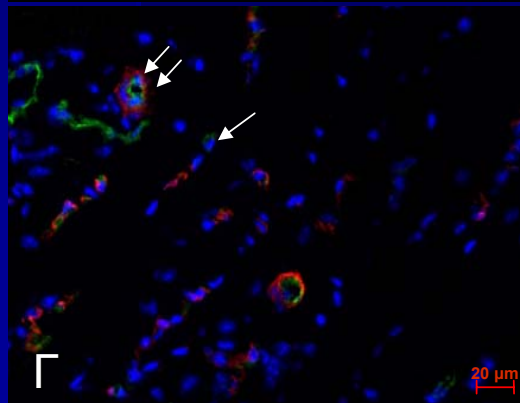
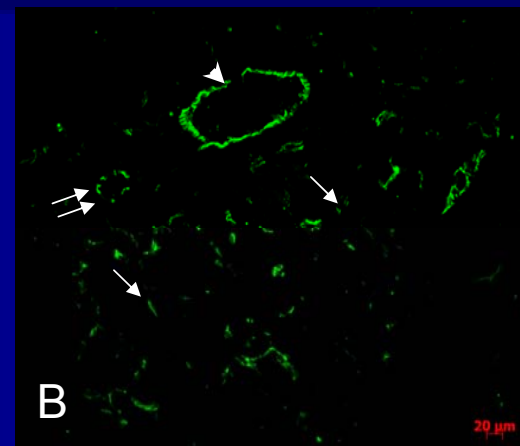
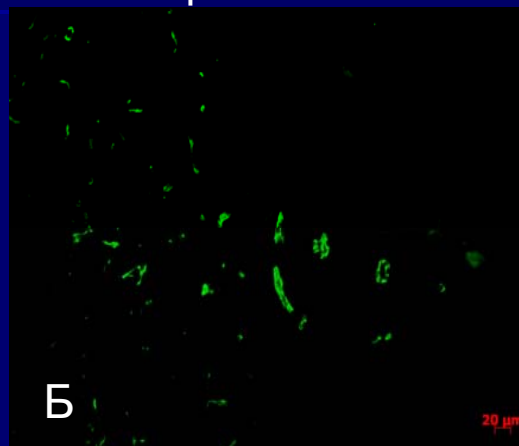
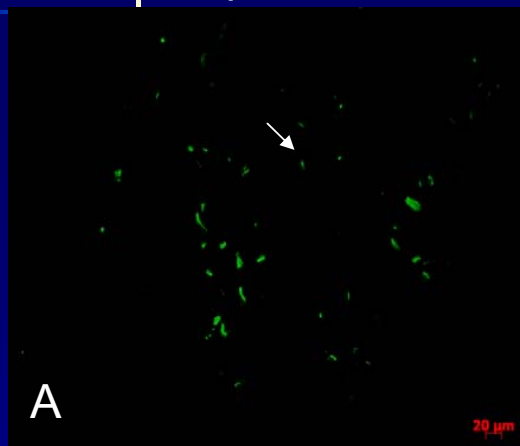
$p < 0,05$

СКЖТ, культивированные в условиях гипоксии стимулируют васкуляризацию имплантатов Матригеля

- контроль

норм СКЖТ

гип СКЖТ

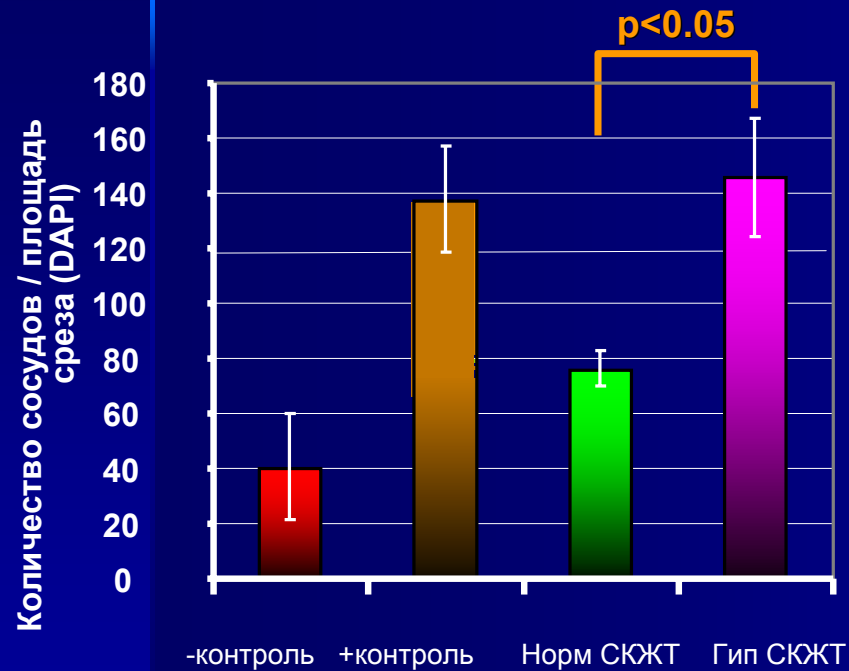


CD31 (зеленый)

NG2 (красный)

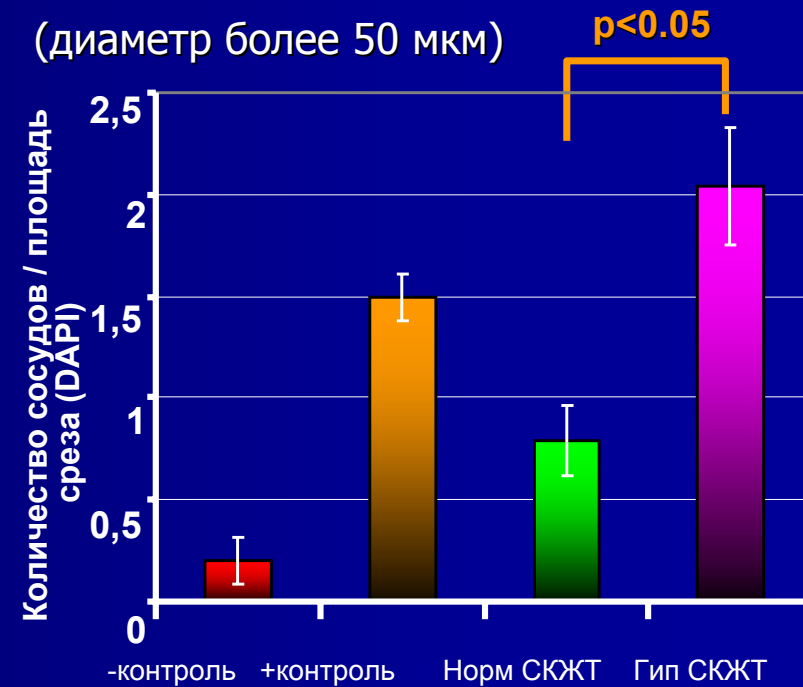
СКЖТ, культивированные в условиях гипоксии стимулируют рост кровеносных сосудов

Капилляры



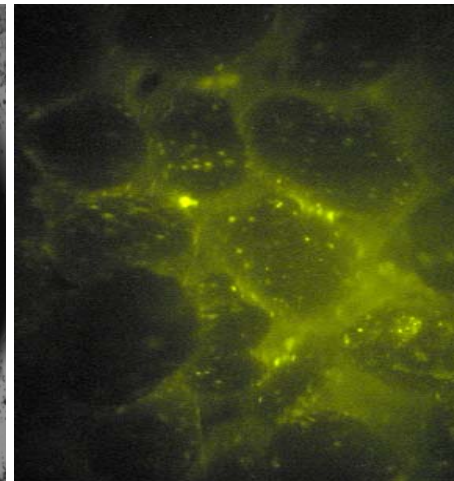
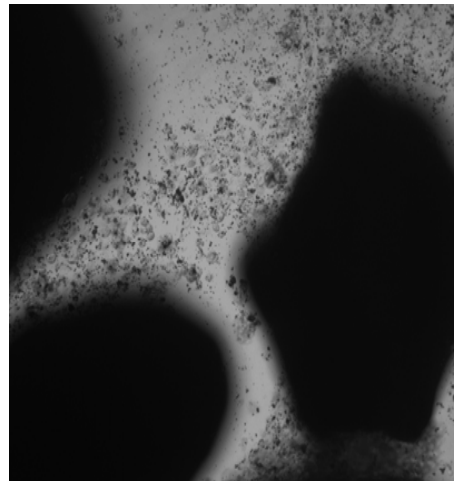
Крупные сосуды

(диаметр более 50 мкм)

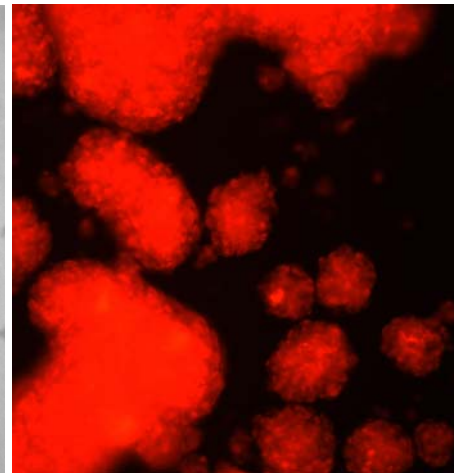
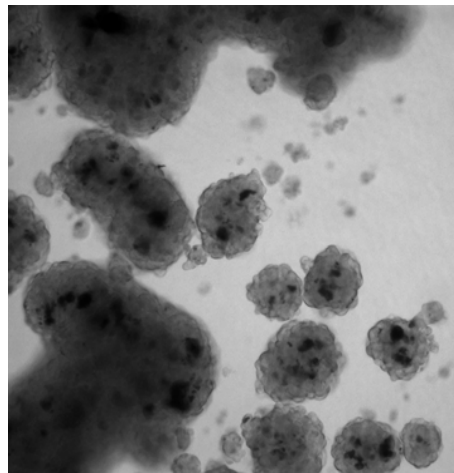


Носители позволяют повысить эффективность трансплантации СКЖТ

коллаган

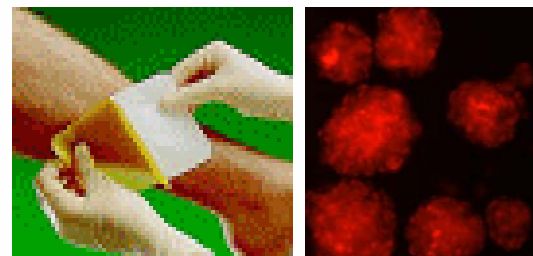


гидроксиапатит



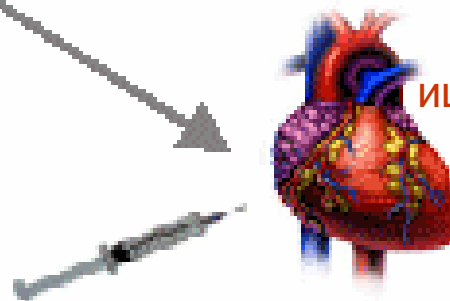
Ближайшие перспективы применения СКЖТ в медицине

На пленках и носителях
для лечения язв,
восстановления костной
ткани



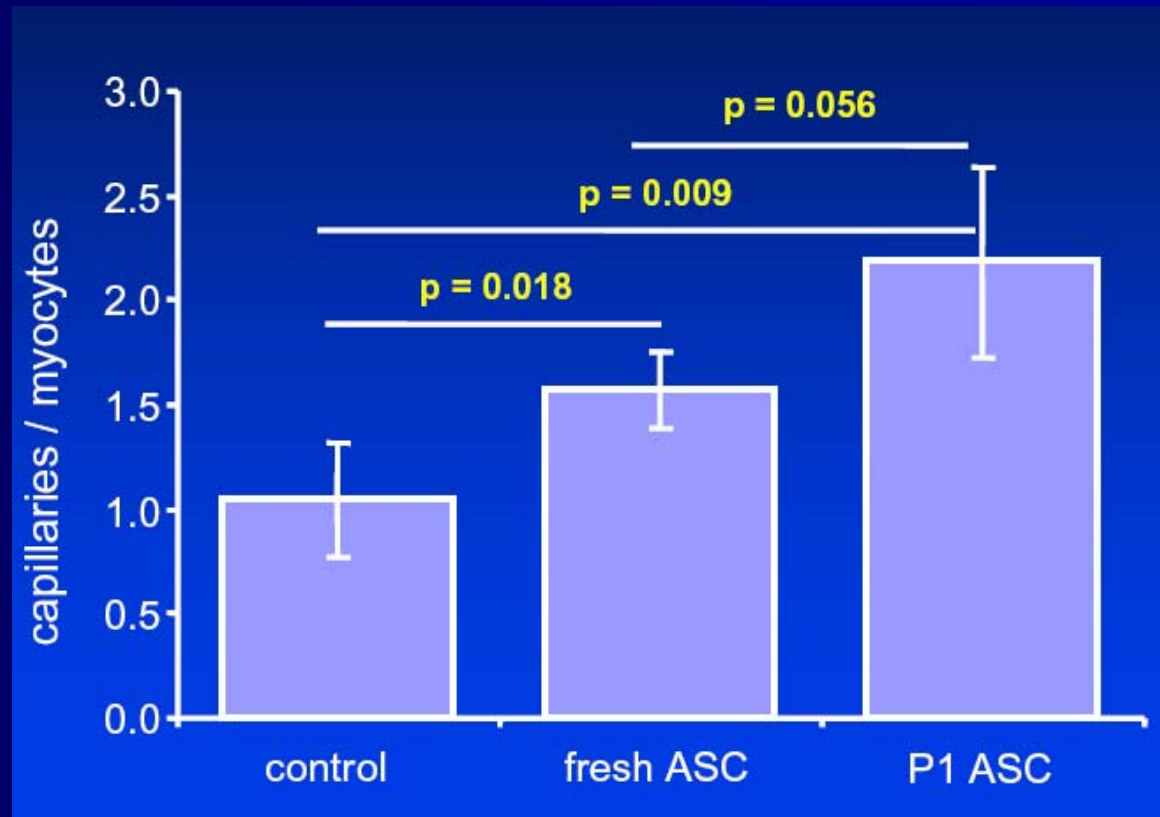
Культивирование
на аутологичной
сыворотке
Инкубация в
условиях гипоксии
перед
трансплантацией

Восстановление
кровоснабжения
ишемизированных
тканей

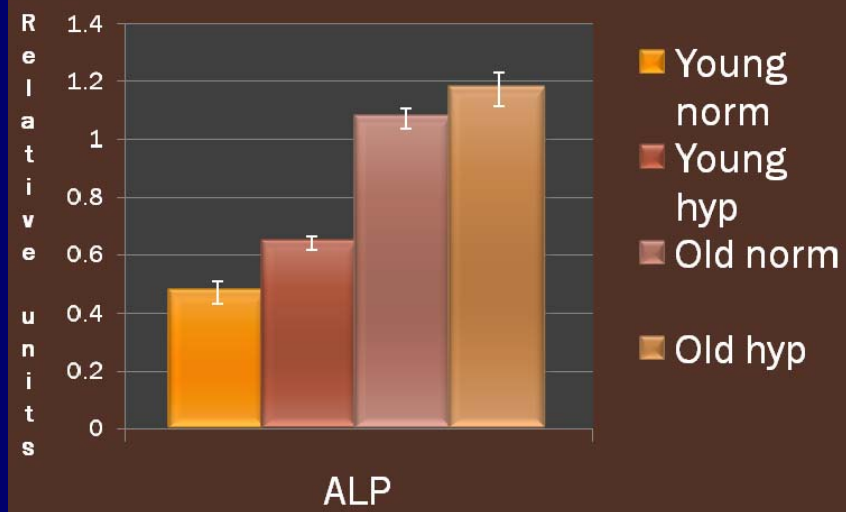


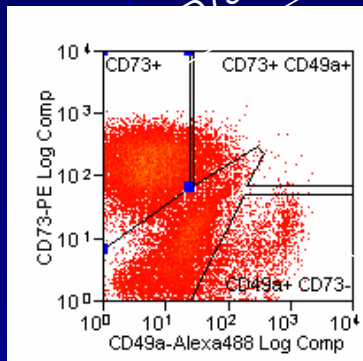
Спасибо за внимание !

Культивированные СКЖТ более эффективно стимулируют рост капилляров по сравнению со свежесыведенными клетками

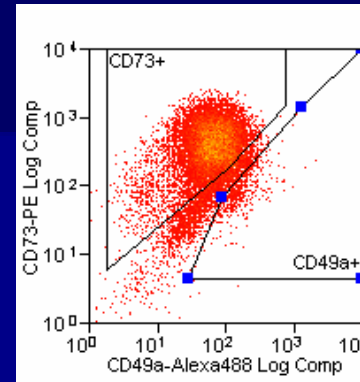


ALP/Met blue

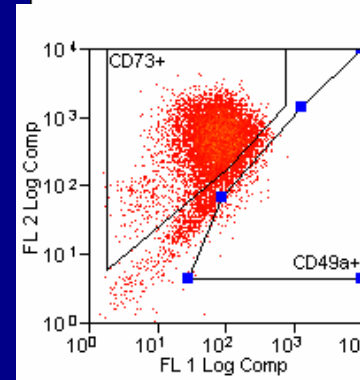




Region	Count	% Hist
Total	53278	100.00
CD73+	27315	51.27
CD73+ CD49a+	1522	2.86
CD49a+ CD73-	3254	6.11



Region	Count	% Hist
Total	22685	100.00
CD73+	19029	83.88
CD49a+	494	2.18



Region	Count	% Hist
Total	11931	100.00
CD73+	10044	84.18
CD49a+	167	1.40

CD73+ CD49a- sort

CD73- CD49a+ sort

Гипоксия стимулирует продукцию про-ангиогенных факторов СКЖТ

