



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Казанский государственный медицинский университет
Лечебный факультет

*Экстракардиальные и
интракардиальные
предшественники для
регенерации миокарда
(и интракардиальные предшественники для
регенерации миокарда).*



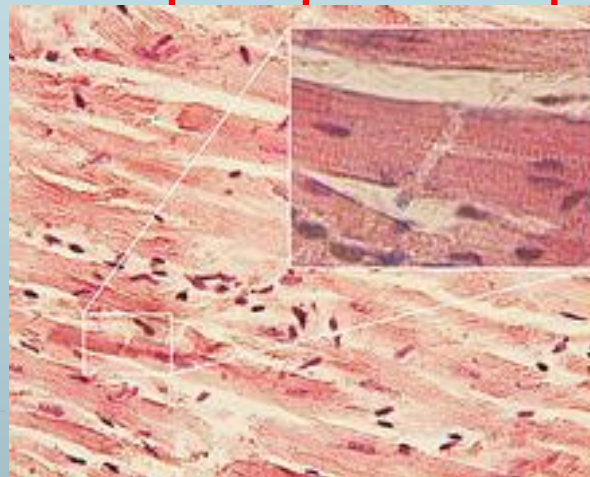
Работу выполнил:

Студент лечебного факультета (1203 гр.)

Ямальтдинова Язиле Инсуровна

Регенерация миокарда

- Долгое время считалось, что клеточная репаративная регенерация миокарда невозможна, именно поэтому сердце не восстанавливает нормальную функцию после ишемического состояния. **Известно, что практически все органы во взрослом организме имеют популяцию клеток-предшественников, способных к самообновлению и отвечающих за тканевый гомеостаз в норме и репарацию органа при повреждении.**



Если в сердце не происходит восстановление своей структуры из-за отсутствия сколько-нибудь значимой популяции клеток-предшественников, то каким же образом сердце выполняет свою сократительную функцию десятилетиями?

В литературе имеются указания на две гипотезы, объясняющие длительное поддержание миокардом нормальной сократительной функции, посредством не внутриклеточных, а клеточных механизмов, каждая из которых имеет экспериментальные подтверждения

1 - вероятно, регенеративные процессы все-таки происходят в миокарде за счет резидентных клеток, которые могут вступать в митотический цикл уже во взрослом организме при повреждении, или слияния клеток-предшественников с существующими КМЦ.

2 - за счет хоуминга циркулирующих прогениторных клеток из КМ, что было показано при пересадке женского донорского сердца мужчине с последующим выявлением локализации КМЦ, несущих Y-хромосому, и этих же клеток в коронарных сосудах в пересаженном сердце. Т.е. клетки реципиента мигрировали и приживались в донорской ткани, формируя эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов.

Таким образом, клетки, способные дифференцироваться в КМЦ во взрослом сердце предположительно могут брать свое

начало от реплицирующихся в крови клеток-предшественников, коммитированных в соответствующем кардиомиоцитарном направлении;

- - реплицирующихся предсуществующих КМЦ [предшественников КМЦ, оставшихся в миокарде после эмбриогенеза, или стволовых клеток сердца];
- - сочетанием двух вышеуказанных механизмов, а также слиянием клеток-предшественников с миоцитами сердца.

Резидентные сердечные стволовые клетки

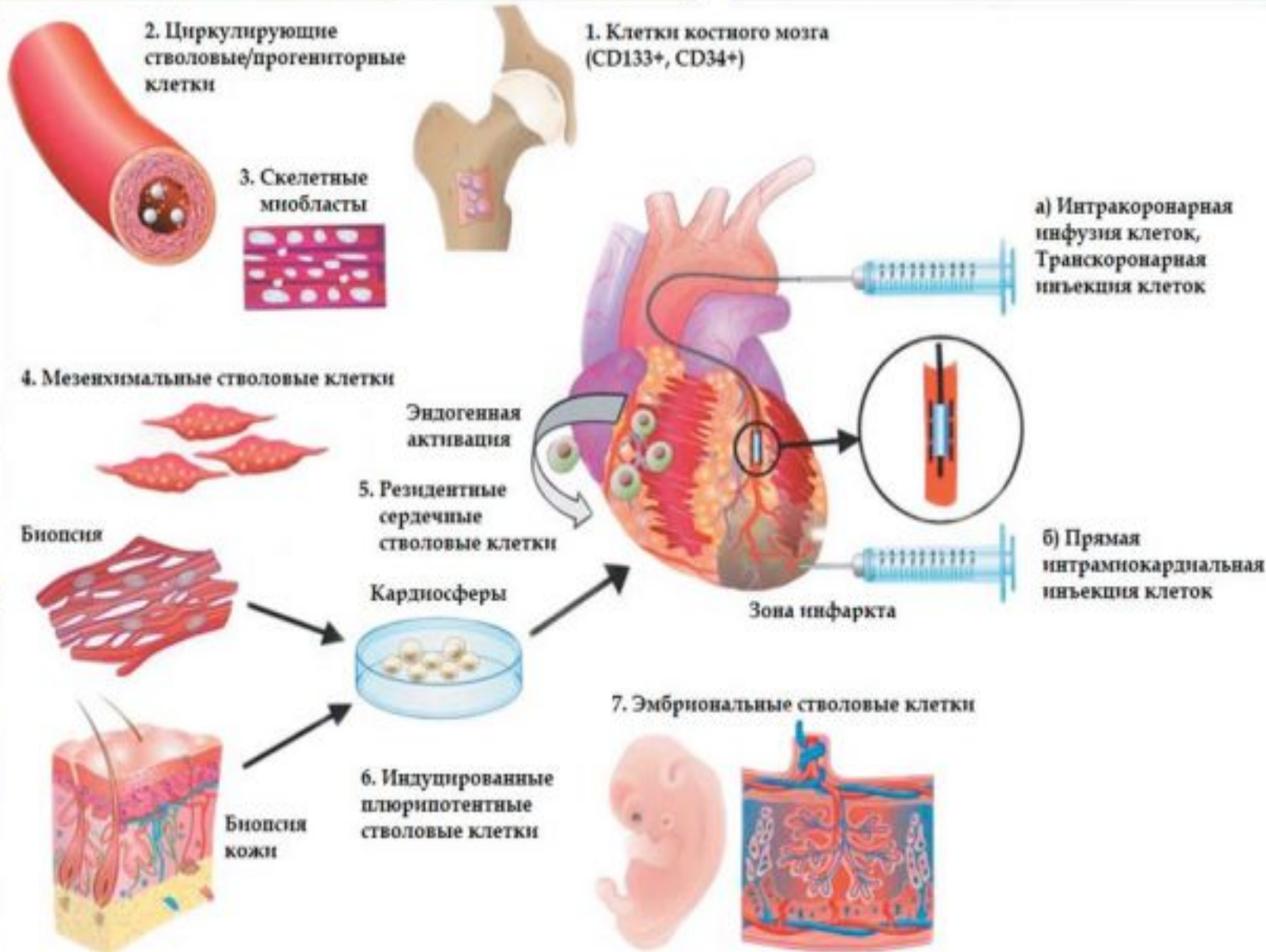
- В сердце человека и других видов млекопитающих было идентифицировано несколько кластеров выживших резидентных сердечных стволовых клеток, или клеток-предшественников. Необходимы эксперименты, связанные с отслеживанием клеточных линий, чтобы точно определить происхождение данных клеток (экстракардиальное или интракардиальное). Их истинная роль в миокардиальном гомеостазе на протяжении жизни человека неизвестна; несмотря на то, что они обладают высоким пролиферативным потенциалом, его недостаточно для компенсации обширного повреждения, возникающего, например, при остром ИМ.
-

Популяции стволовых клеток

Способы доставки стволовых клеток

Стволовые клетки в клинических испытаниях

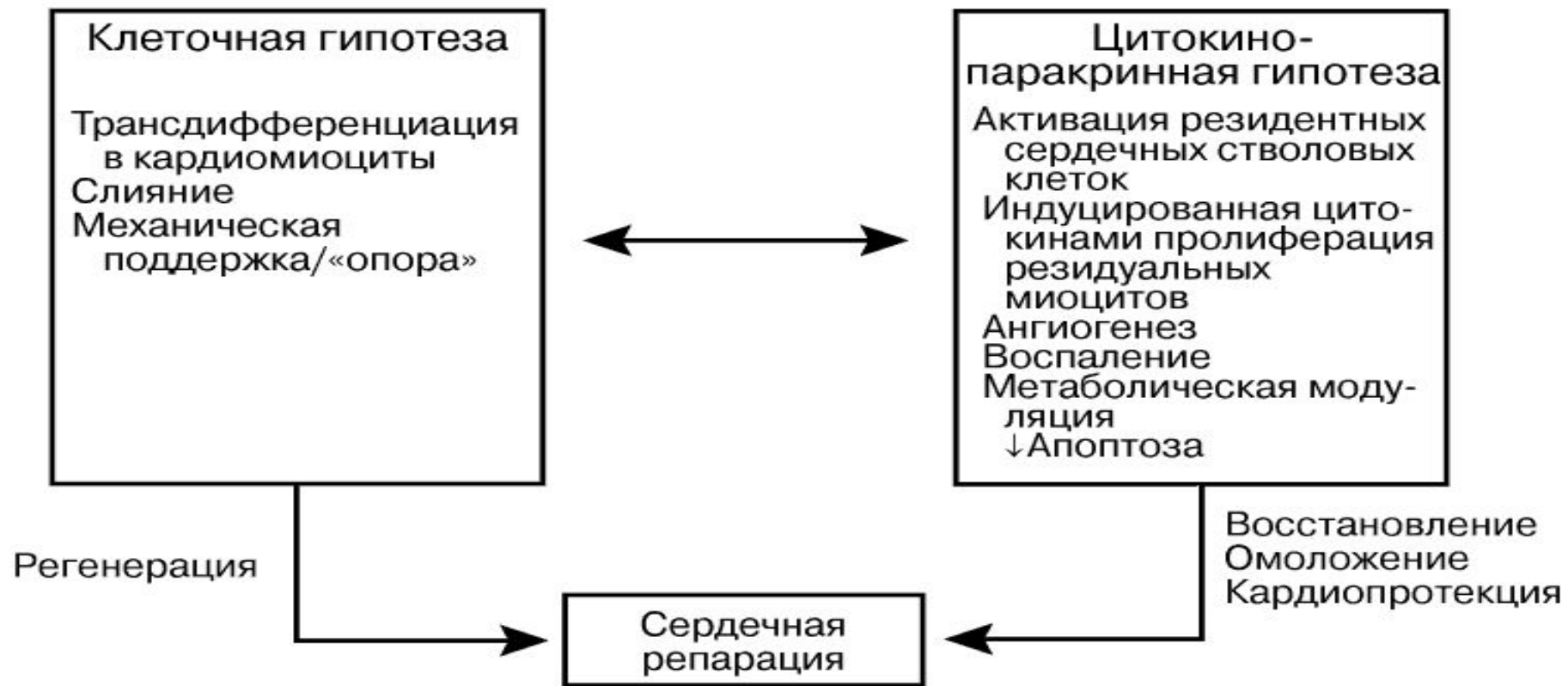
Стволовые клетки в доклинических испытаниях



«Универсальность» положительного эффекта
в экспериментах на животных и клинических исследованиях



- Концепция универсальности положительного эффекта, которая прослеживалась в экспериментах на животных и клинических исследованиях, за исключением нескольких недавних рандомизированных исследований с противоречивыми результатами. ЛЖ — левый желудочек; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИМ — инфаркт миокарда.

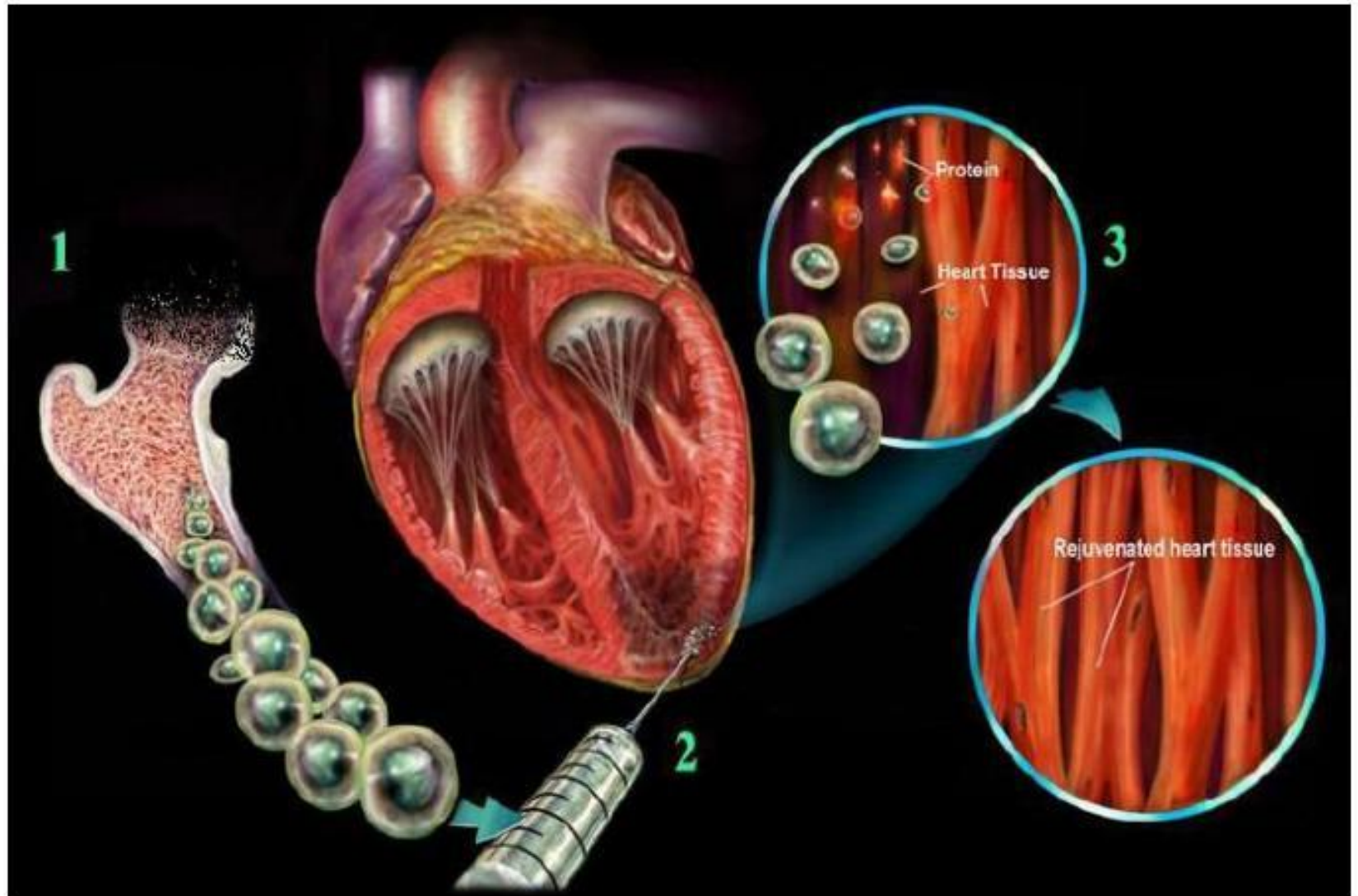


- Схематическая иллюстрация потенциально благоприятных механизмов, лежащих в основе клеточной репаративной или клеточной регенеративной терапии. На сегодняшний день подходы сместились от непосредственных клеточных эффектов, вызывающих трансдифференциацию в кардиомиоциты, к цитокино-паракринным гипотезам. Основа современных гипотез состоит в том, что трансплантированные клетки или факторы, развившиеся в культуральной среде, активируют ангиогенез, уменьшают воспаление, улучшают метаболическую модуляцию и уменьшают апоптоз, что приводит к стимуляции репаративных и кардиопротекторных эффектов, а не к собственно регенерации миоцитов.

Ряд экспериментальных исследований последних лет и клинических наблюдений в области трансплантологии позволили выдвинуть несколько гипотез клеточного обновления миокарда:

- регенерация миокарда при его повреждении может происходить за счет пролиферации эндогенных стволовых клеток миокарда;
- возможно слияние ядер стволовых клеток костного мозга с кардиомиоцитами;
- возможна трансдифференцировка клеток костномозгового происхождения в кардиомиоциты.

Интрамиокардиальное введение СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

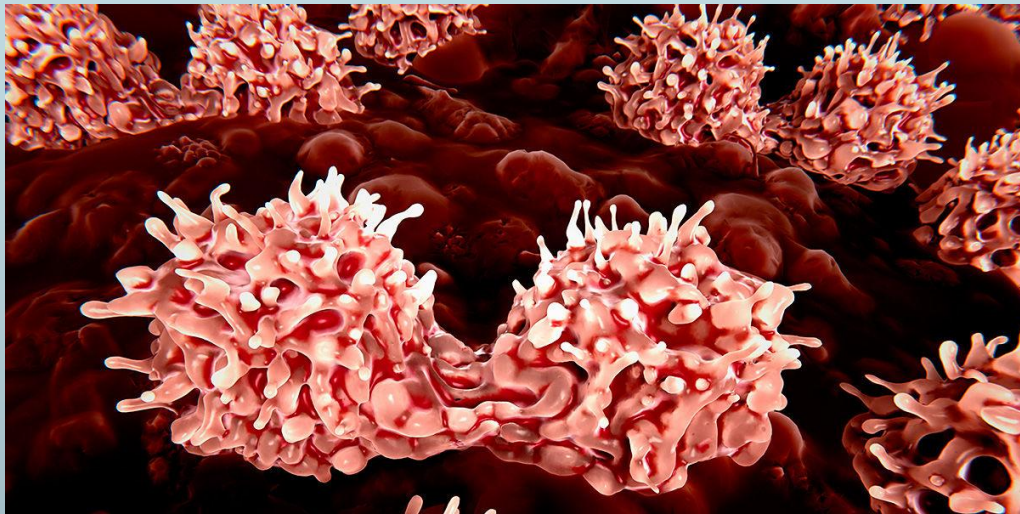


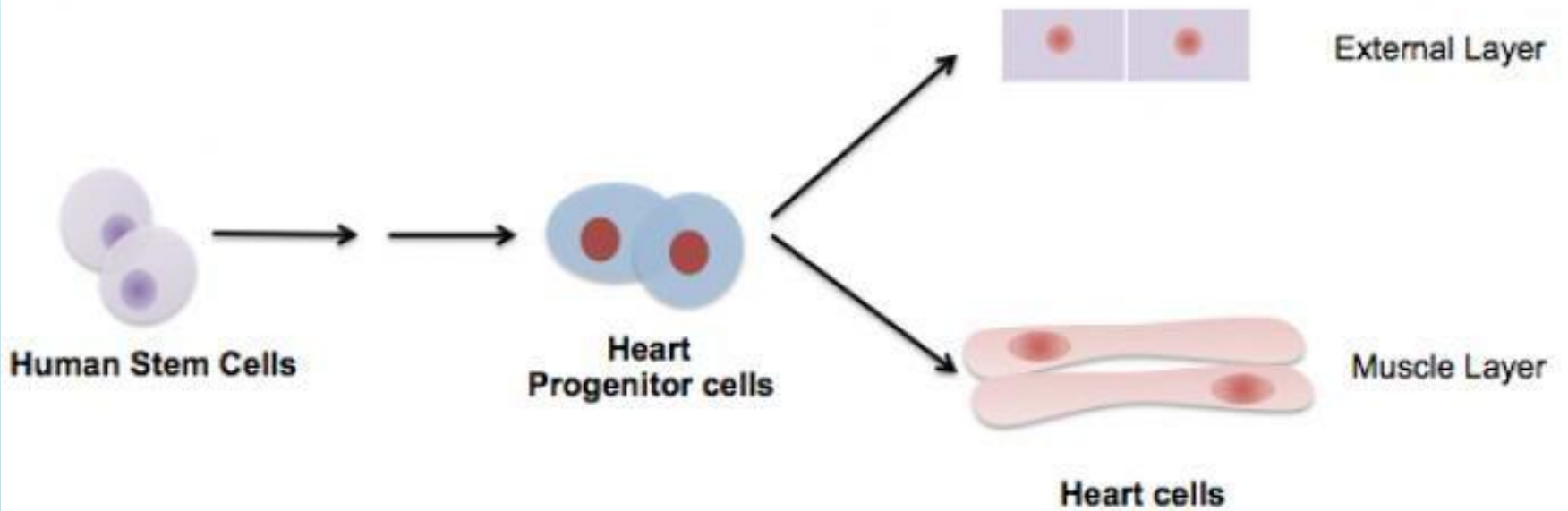
Скелетные миобласты

- Скелетные миобласты являлись первыми клетками, вводившимися в ишемизированный миокард путем инъекции. Несмотря на сообщения об улучшении функции левого желудочка и уменьшении его объема (вероятно, из-за механического эффекта), практически нет доказательств того, что данные клетки способны трансдифференцироваться в кардиомиоциты. Кроме того, функция левого желудочка улучшается ненадолго, к тому же не наблюдается электрической интеграции вышеупомянутых клеток в миокард, что может повышать риск аритмий.

Открытие 2012 года.

- **Ученые Университета штата Пенсильвания стали на шаг ближе к решению проблемы регенерации внутренних органов, разработав процесс создания из стволовых клеток внешнего слоя сердца - эпикарда.**
- «В 2012 году мы обнаружили, что если воздействовать на стволовых клетки человека химическими веществами, которые последовательно активируют и ингибируют сигнальный путь Wnt, они становятся клетками миокарда, сердечной мышцы», — говорит Сяюнь Лянь, руководитель исследования.
- Сигнальный путь Wnt — это последовательность молекул, которая служит для передачи информации, в данном случае, отвечает за дифференцировку клеток.
- Открытие заключается в том, что удалось понять, какую именно информацию нужно передать прогениторным клеткам сердца (запрограммированным на превращение в определенный тип клеток), чтобы создать из них клетки эпикарда, а не клетки миокарда. Это достигается путем активации клеточного сигнального пути Wnt.





- Стволовые клетки человека --- клетки-предшественники сердца----наружный и мышечный слой