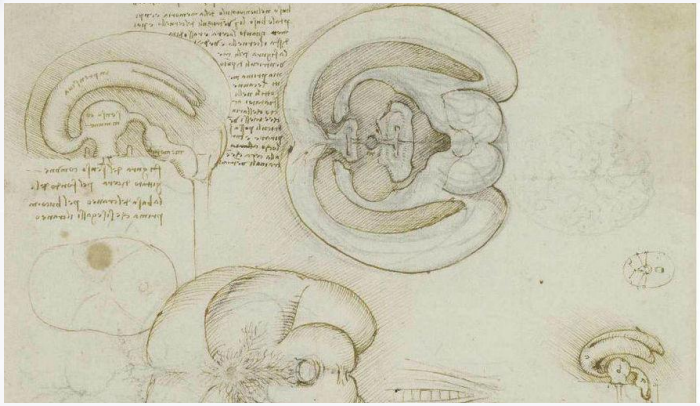
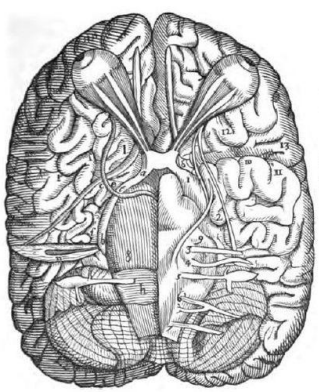
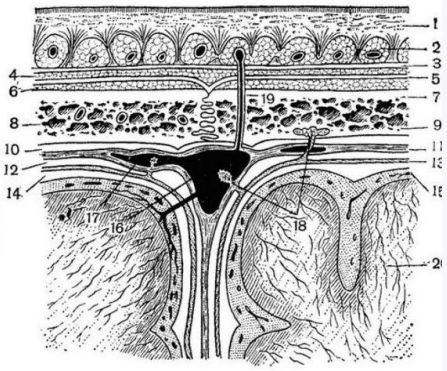
Нейротрансплантация. Возможности и перспективы

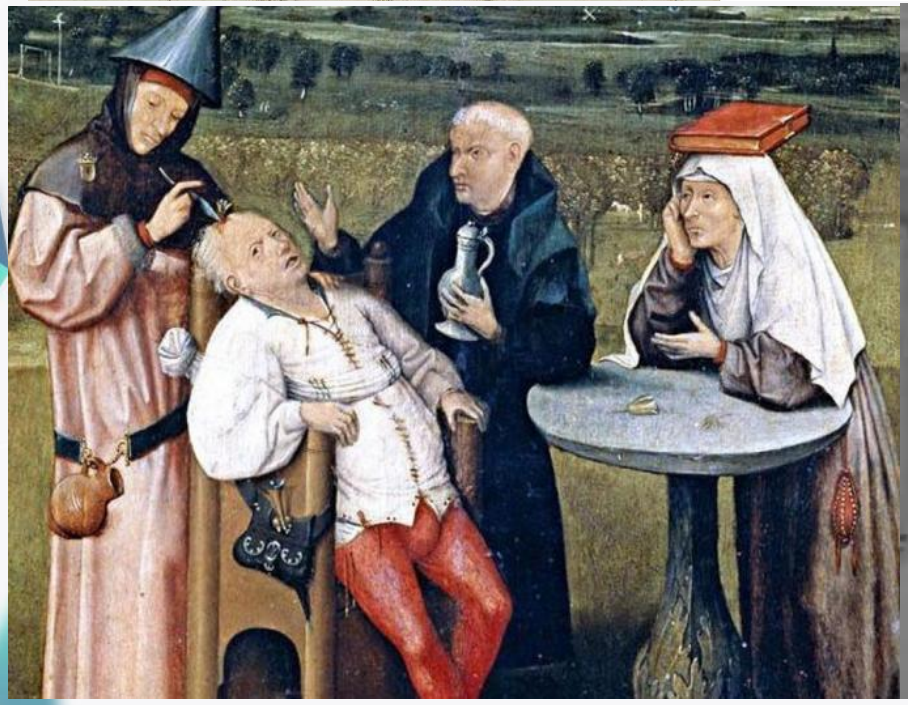
Выполнила: Красная Е.С.
4 курс, МШ «МБ»,
Сеченовский университет

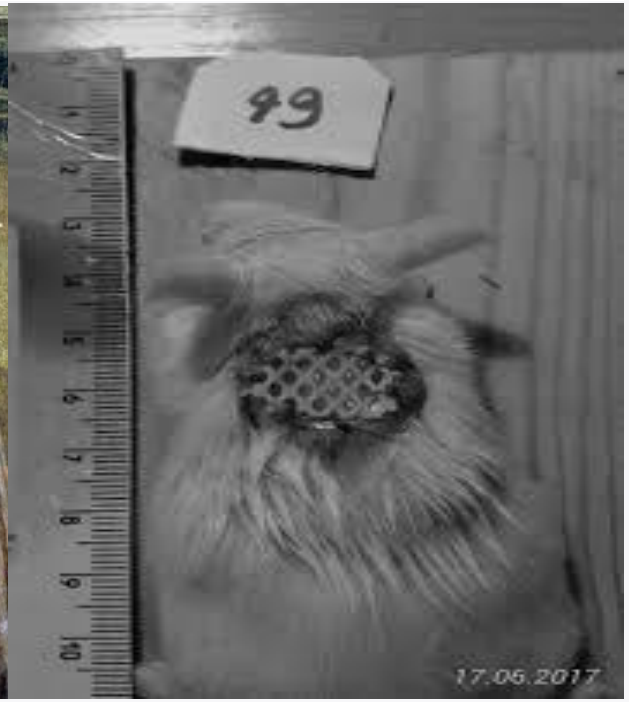
С чего все началось?







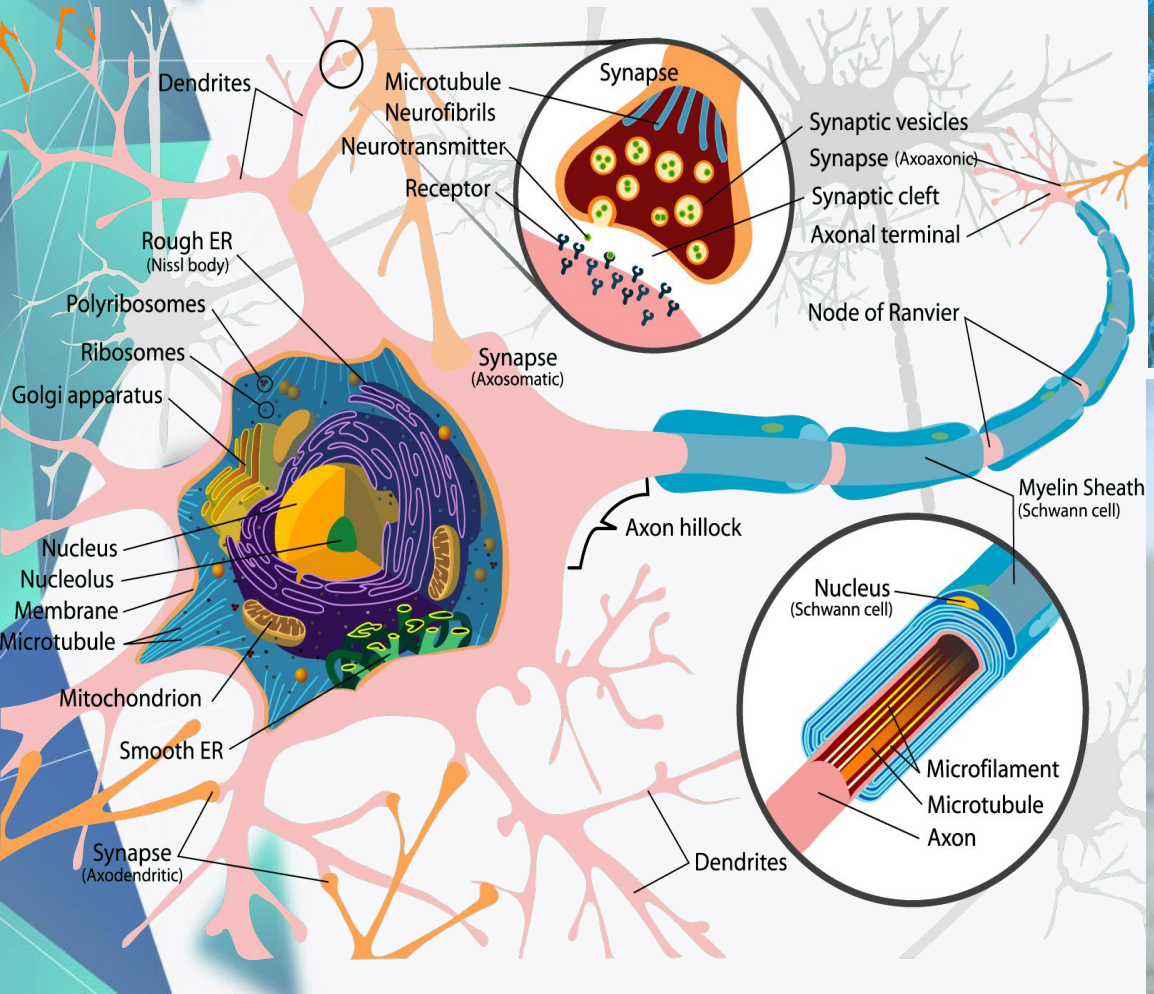


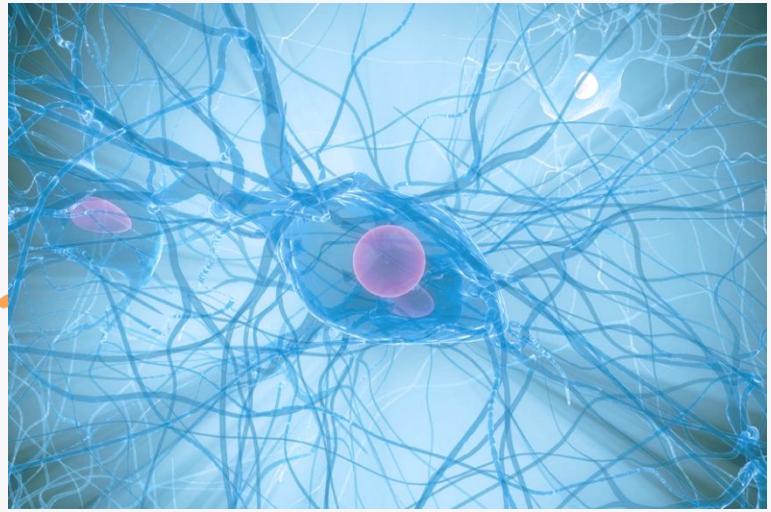


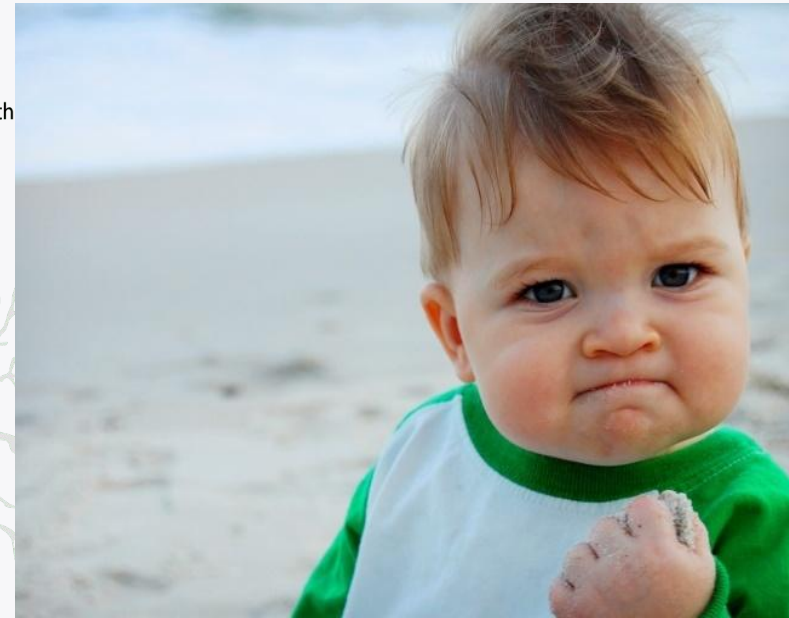
Актуальность данной темы

- Дифференцированные нейроны очень чувствительны к действию любых патологических факторов, а существующие возможности их трофической и метаболической поддержки весьма ограничены.
- На сегодня в клинике нет ни одного препарата со строго доказанным нейропротекторным действием.
- Большие надежды в восстановлении функций поврежденного вещества мозга связаны с заместительными клеточными технологиями

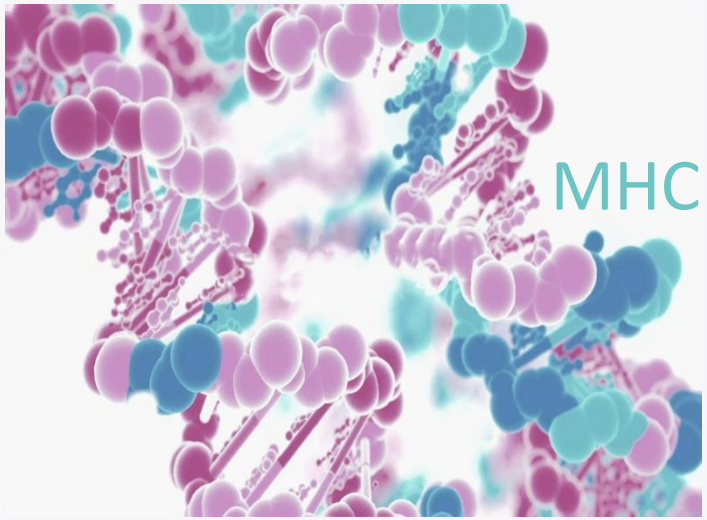
Оптимальные условия для приживления нервной ткани

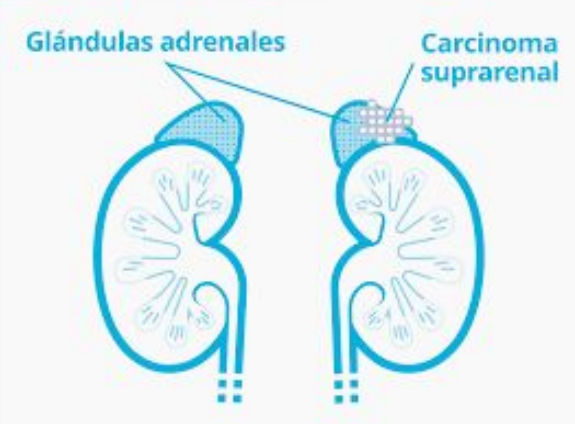






Нейротрансплантат в ЦНС может отторгаться в случаях, если:



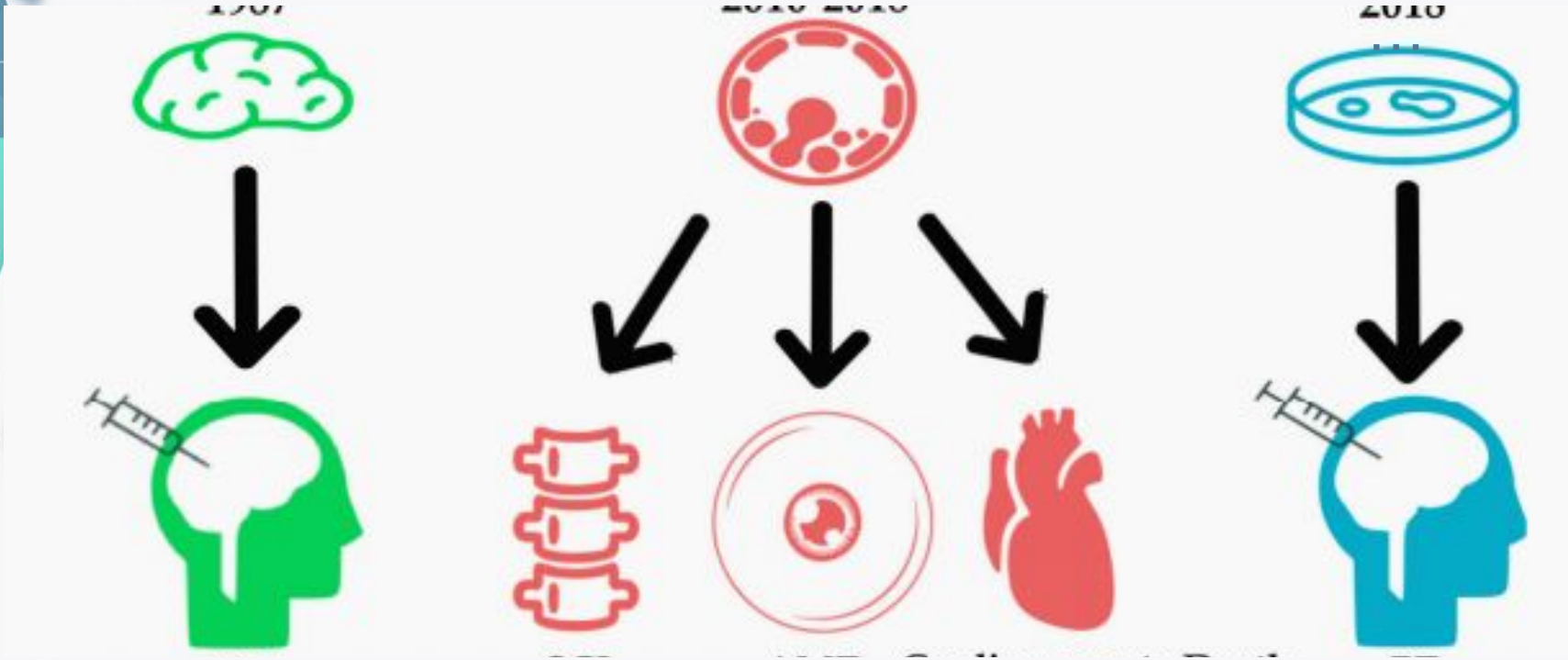


Клеточная терапия в клинике

ЭНК
1987

ЭСК
2002-2018

ИПСК
2018-



Эмбриональная нервная ткань

Плоды человека получают в процессе обычного аборта под зрительным — ультразвуковым контролем (УЗИ, звездочкой обозначен плод); далее вычленяют мозг и вырезают небольшую область — черную субстанцию (пунктир), обогащенную дофаминергическими нейронами.

Рис. 3. Получение человеческого эмбрионального материала для нейротрансплантации

Культивированные стволовые клетки разного генеза

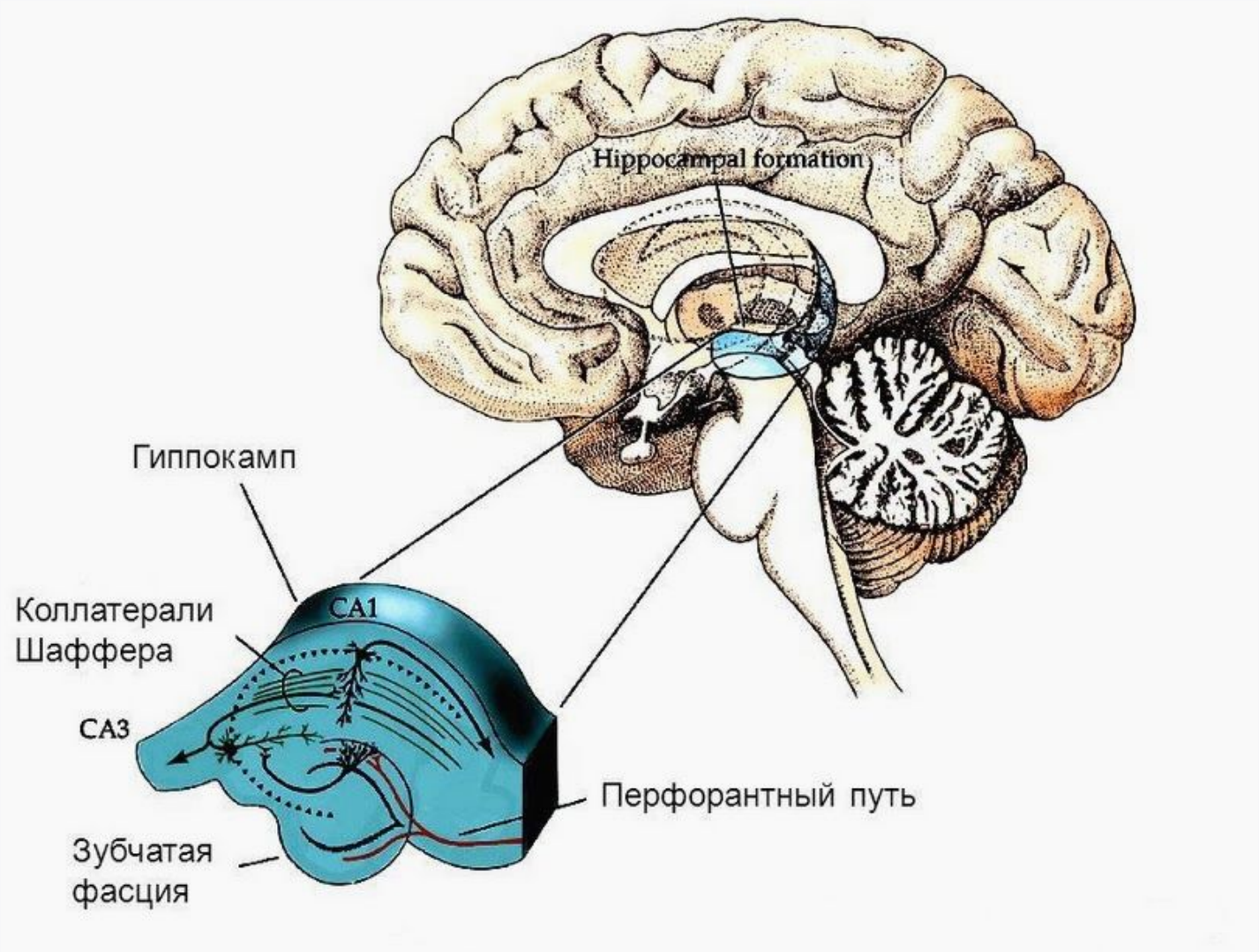
Нейральные стволовые клетки из эмбрионального мозга

Мультипотентные стволовые клетки с нейрогенным потенциалом из других тканевых источников

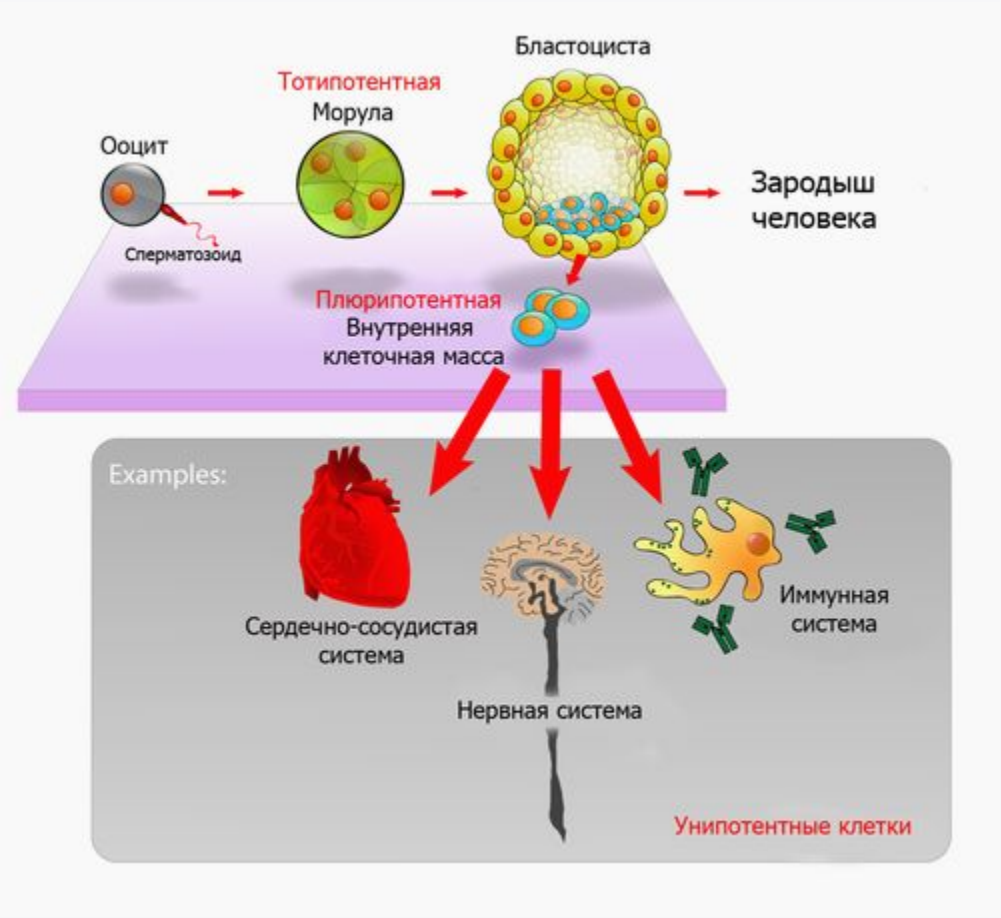
Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки из соматических клеток взрослых доноров

Прямое репрограммирование соматических клеток в НСК и функциональноактивные нейроны

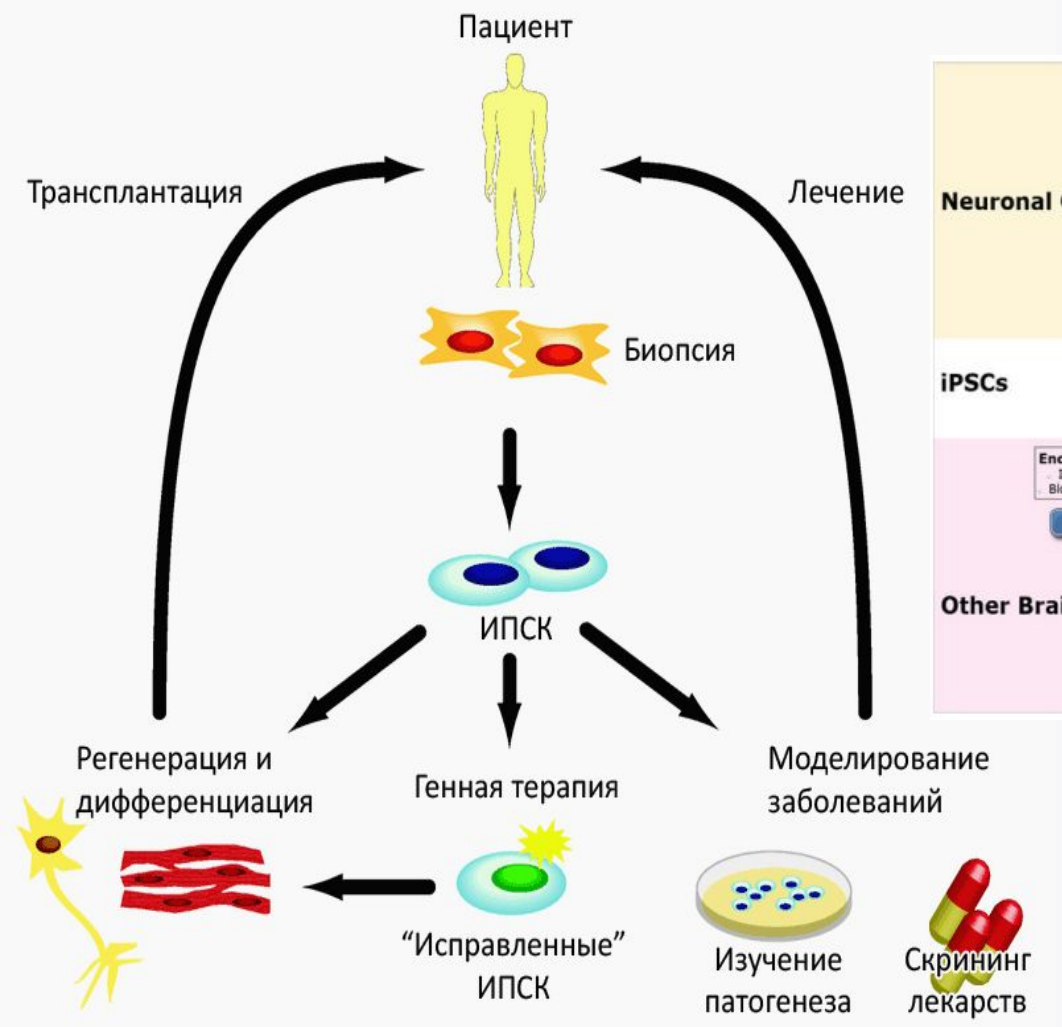
Нейрональные стволовые клетки

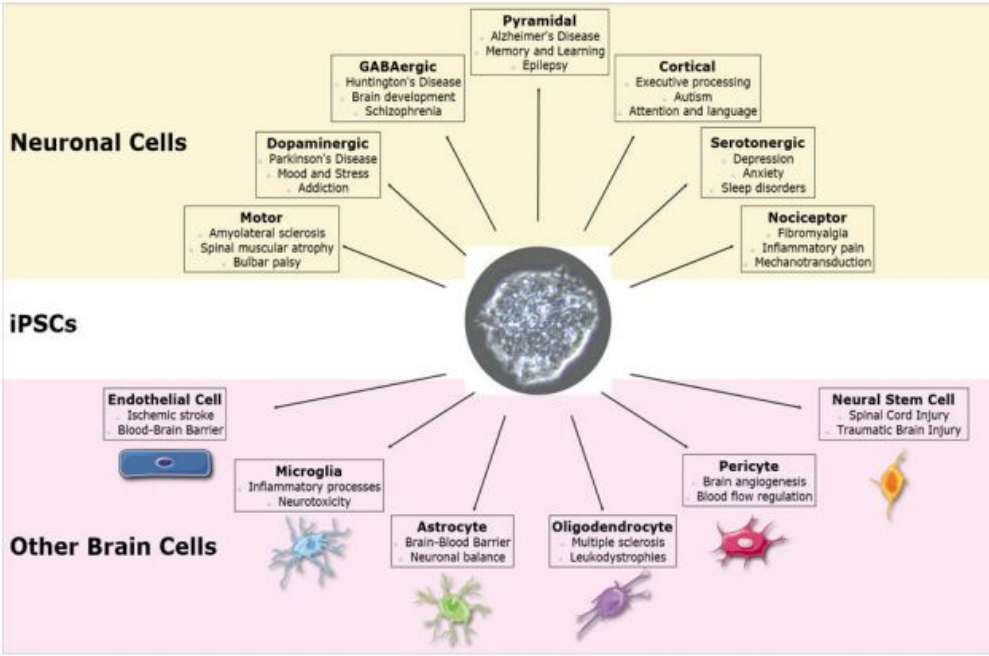


Мультипотентные стволовые клетки



Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки





Опыт применения нейротрансплантации в клинике для лечения заболеваний ЦНС

- Травмы головного и спинного мозга
- Болезнь Паркинсона
- Болезнь Альцгеймера
- Инсульты и инфаркты мозга
- Эпилепсия
- Другие заболевания

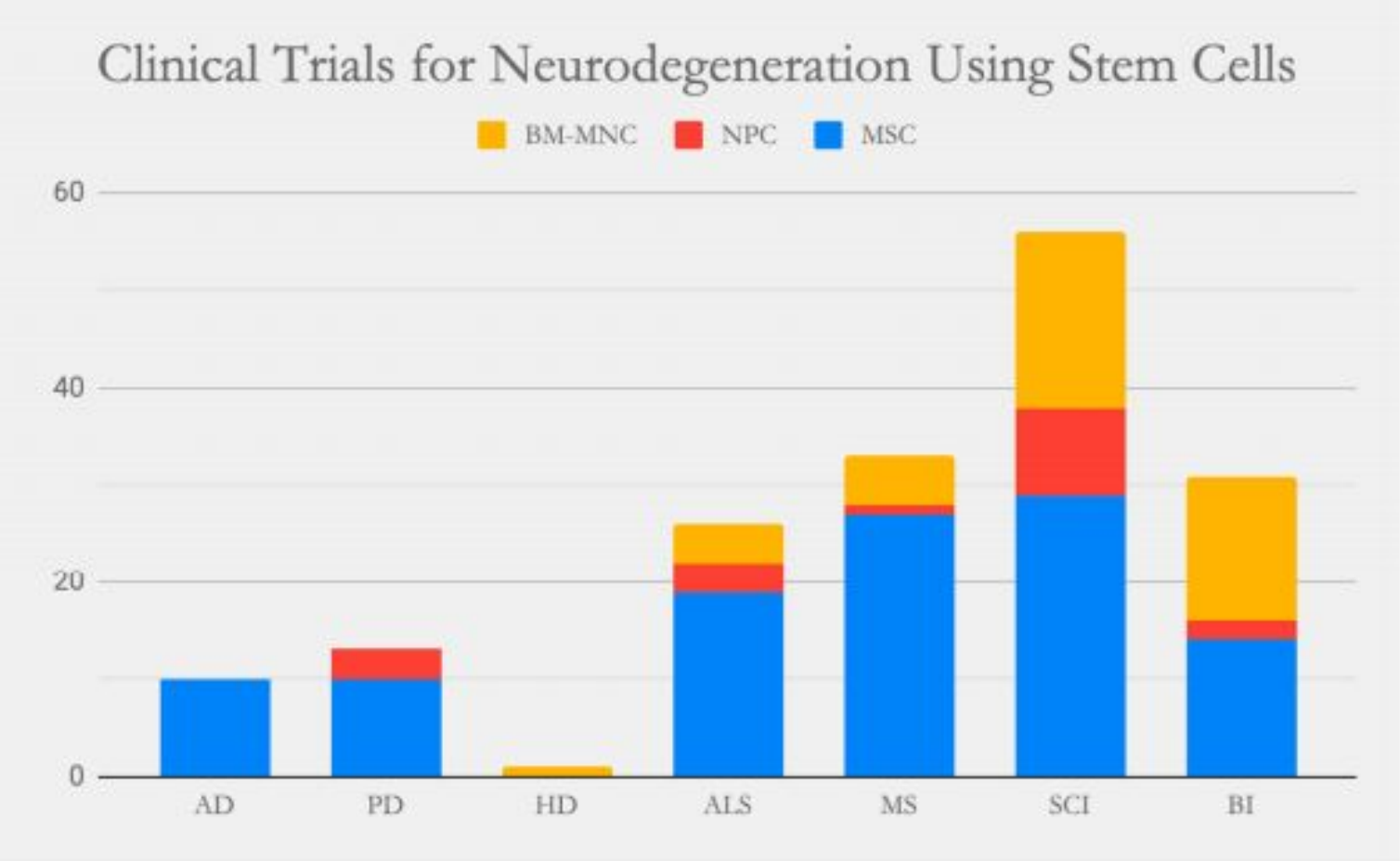


Figure 1. Clinical trials that have been or are being conducted worldwide to treat neurodegeneration using stem cells. To date, 170 clinical trials have employed mesenchymal stem cells (MSC), neural progenitor stem cells (NPC) and bone marrow-derived mononuclear cells (BM-MNC) in attempts to alleviate the neurodegeneration of Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), spinal cord injury (SCI) and brain ischemia (BI). The data was collected from https://clinicaltrials.gov on 21 December 2018.

Пути доставки клеток к месту повреждения

Внутримозговой

- Интратекальный
- Интравентрикулярный

Внутрисосудистый

- Интравенозный
- Интраартериальный

Результаты трансплантационного лечения неврологических расстройств

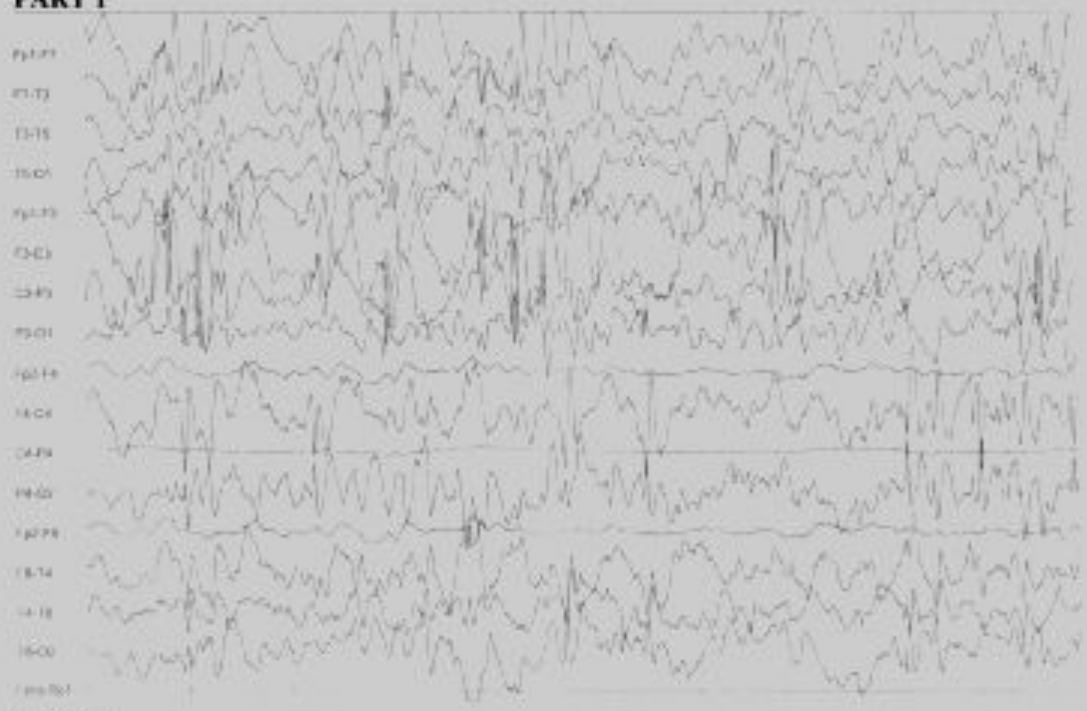
Заболевание	Кол-во пациентов	Кол-во трансплантаций	Клинический эффект	
			хороший или удовлетворительный	сомнительный или отсутствует
Детский церебральный паралич	130	320	98 (75%)	32 (25%)
Острая черепно-мозговая травма (кома)	52	93	46 (88%)	6 (12%)
Последствия черепно-мозговой травмы	80	154	70 (90%)	10 (5%)
Последствия мозгового инсульта	17	23	13 (76%)	5 (24%)
Последствия нейроинфекции (клещевой энцефалит, менингоэнцефалит)	11	22	9 (82%)	2 (18%)
Последствия спинальной травмы	132	355	84 (63%)	48 (37%)
Постгипоксическая энцефалопатия	13	37	2 (15%)	11 (85%)
Дегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз)	17	18	1 (6%)	16 (94%)
Всего	452	1022		

Table 2. Patients' characteristics, state at admission, epilepsy characteristic and MRI results before treatment

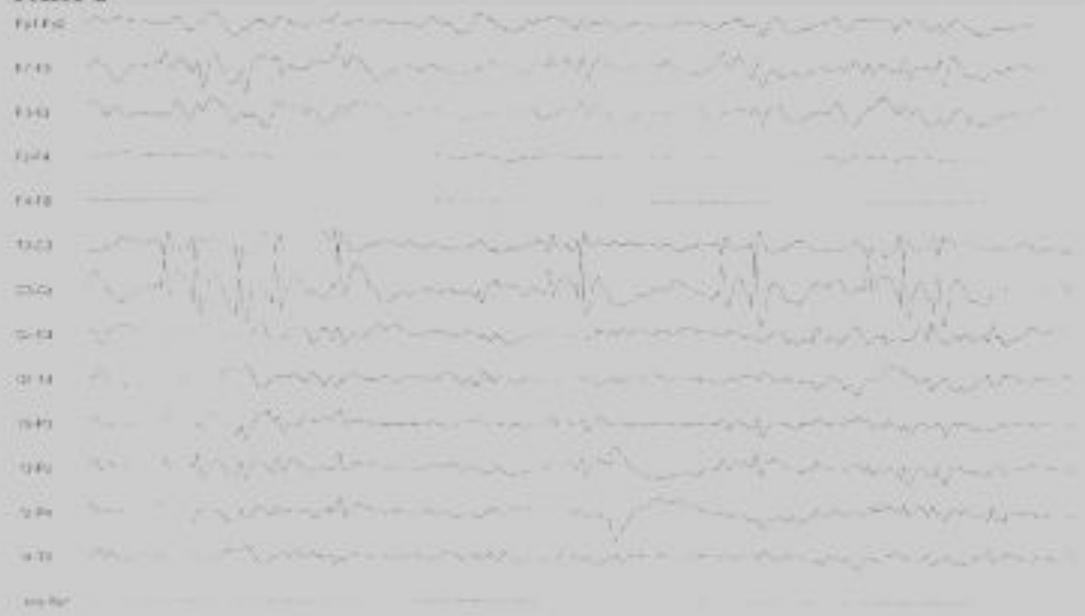
	BMNCs + BMMSCs			
Characteristics	**Patient 1**	**Patient 2**	**Patient 3**	**Patient 4**
Sex	M	M	F	F
Time interval from the illness to epilepsy	7 m	7 m	2 m	2 m
Cause of the illness	Bacterial sepsis/hypoxia	Bacterial sepsis/hypoxia	Bacterial sepsis/hypoxia	Bacterial sepsis
Etiological factor	*Streptococcus pneumoniae*	Unidentified	*Klebsiella pneumoniae*	*Escherichia coli*
Age (at the time of beginning therapy)	15 m	24 m	11 m	6 y
Epilepsy type	Drug resistant	Drug resistant	Drug resistant	Drug resistant
State at admission	Minimal conscious state	Mental and physical disability	Mental and physical disability	Progressive, severe mental and physical disability
MRI	White and grey matter impairment, nuclei basales destruction, hydrocephalus	White and grey matter impairment, nuclei basales destruction	White and grey matter impairment, nuclei basales destruction, periventricular leucomalacia, white matter malacia	Diffuse hyperintensive angiogenic and demyelinisation regions in white matter in frontotemporal lobes, focal changes in nuclei basales

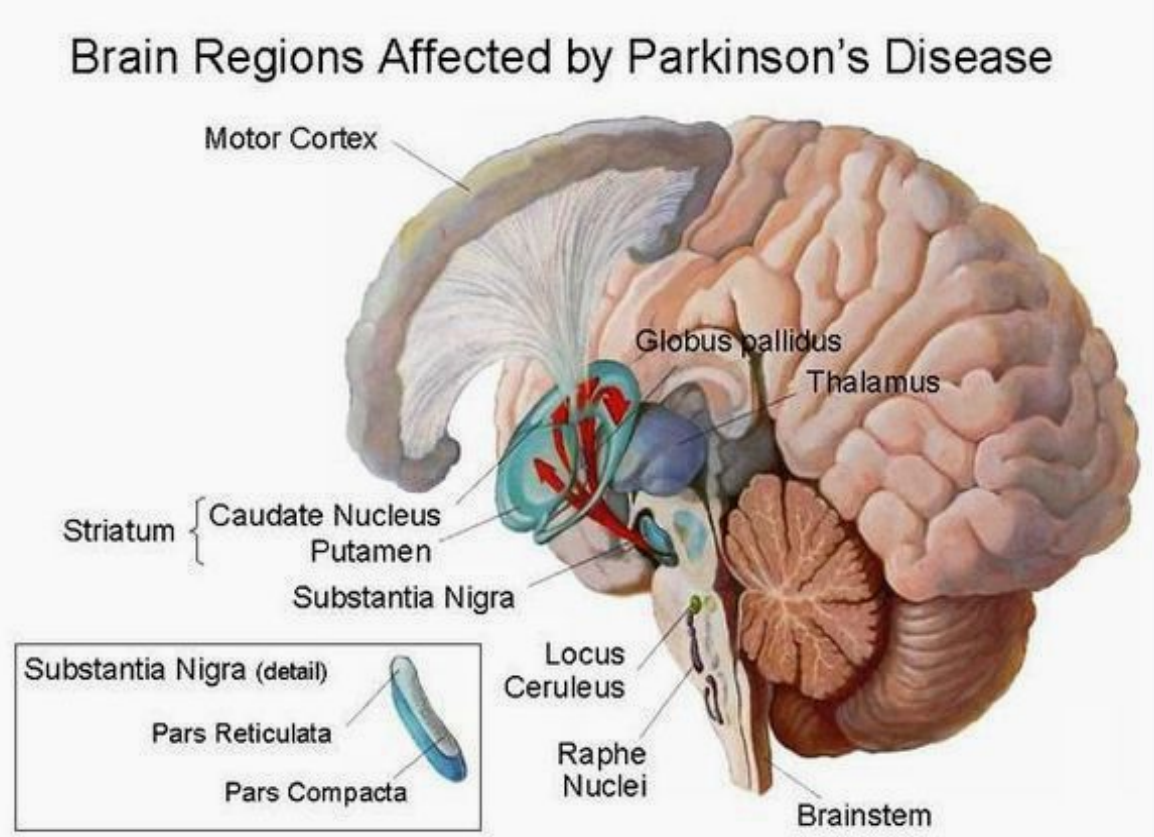
Abbreviations: BMNCs, bone marrow nucleated cells; BMMSC, bone marrow mesenchymal stem cell; F, female; M, male; m, months; MRI, magnetic resonance imaging; y, years.

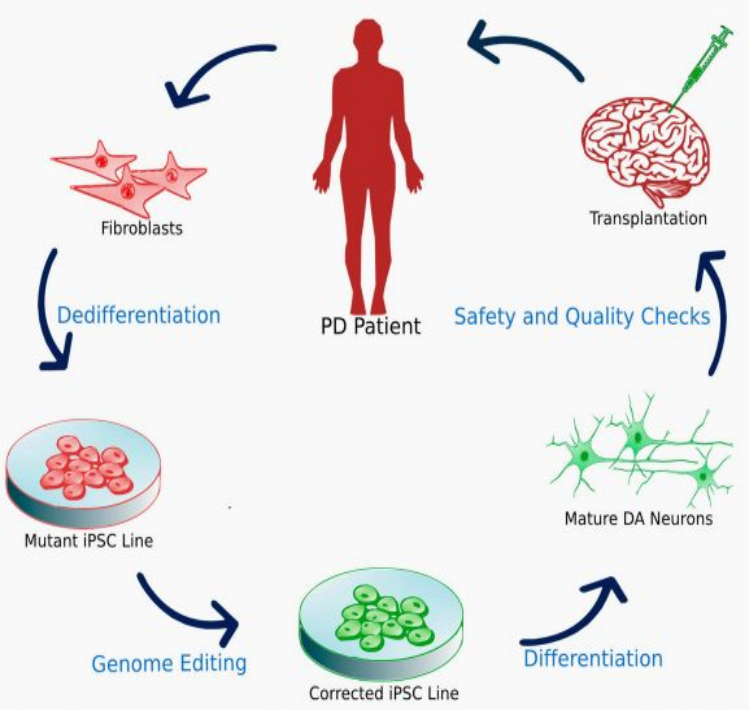
PART 1

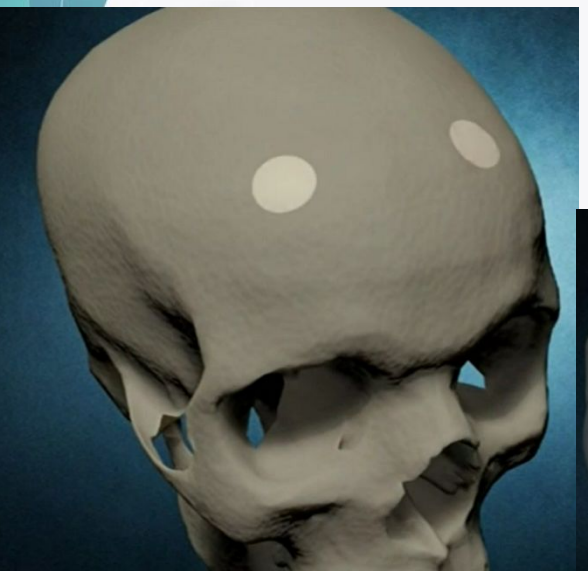


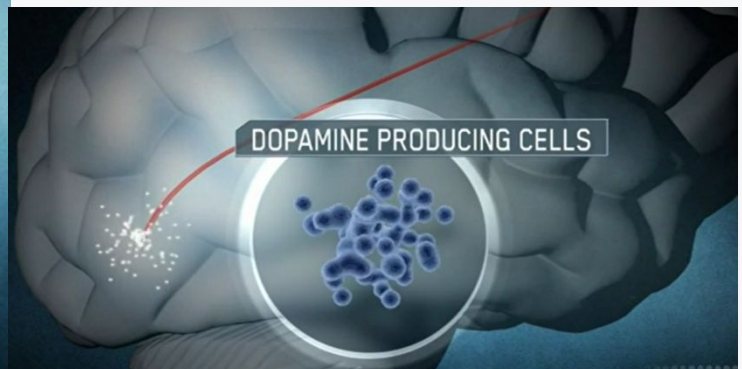
PART 2

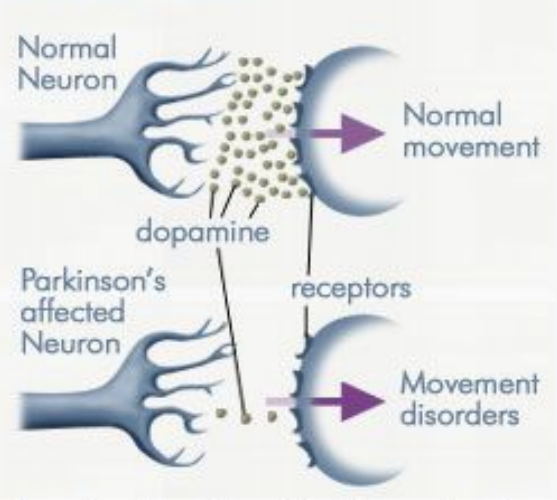


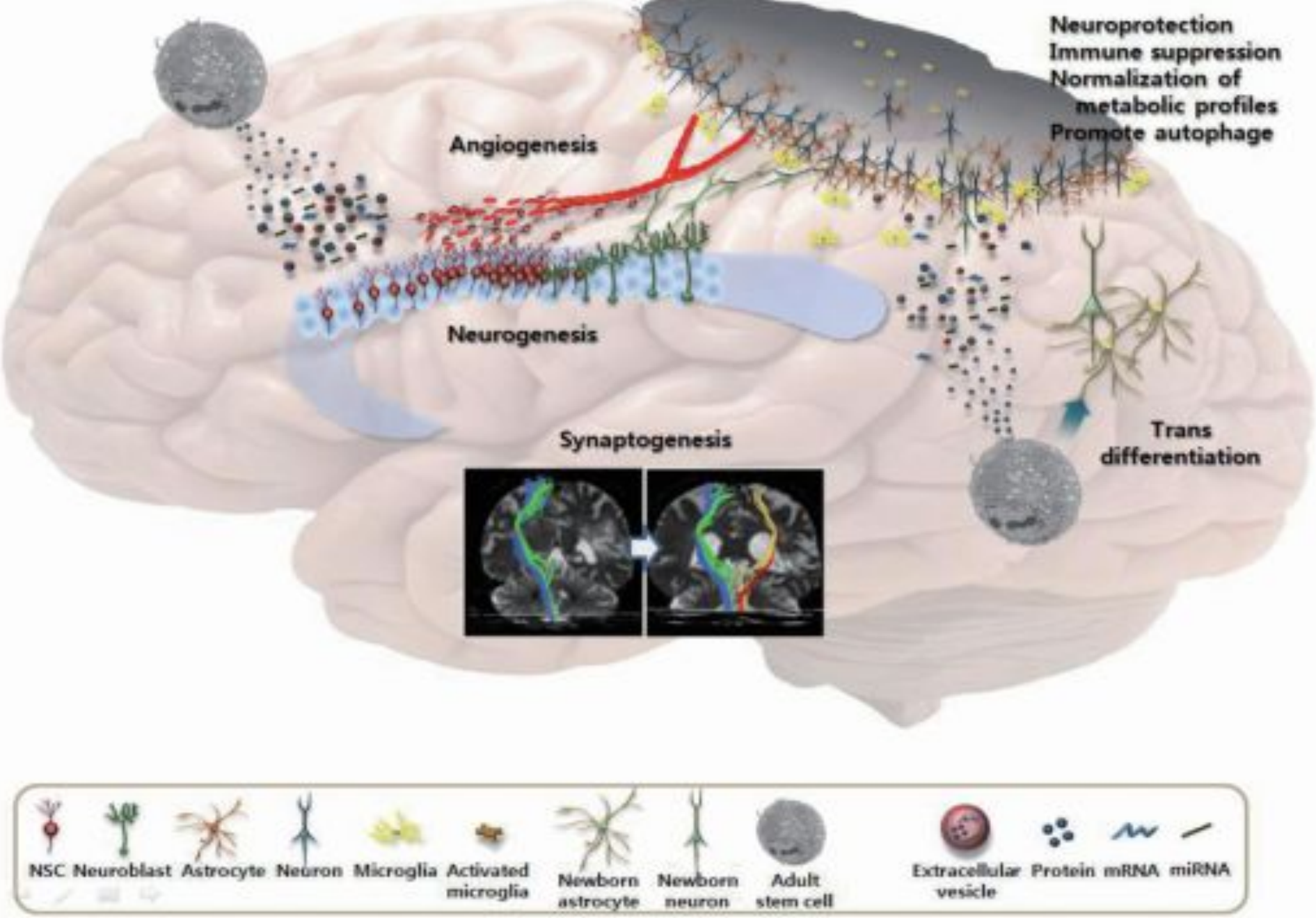

Brain Regions Affected by Parkinson's Disease
Motor Cortex
Globus pallidus
Thalamus
Striatum
Caudate Nucleus
Putamen
Substantia Nigra
Substantia Nigra (detail)
Pars Reticulata
Pars Compacta
Locus Ceruleus
Raphe Nuclei
Brainstem


Fibroblasts
Transplantation
Dedifferentiation
PD Patient
Safety and Quality Checks
Mutant iPSC Line
Mature DA Neurons
Genome Editing
Corrected iPSC Line
Differentiation




DOPAMINE PRODUCING CELLS


Normal Neuron
Normal movement
dopamine
receptors
Parkinson's affected Neuron
Movement disorders



ig. 1. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in stroke recovery.

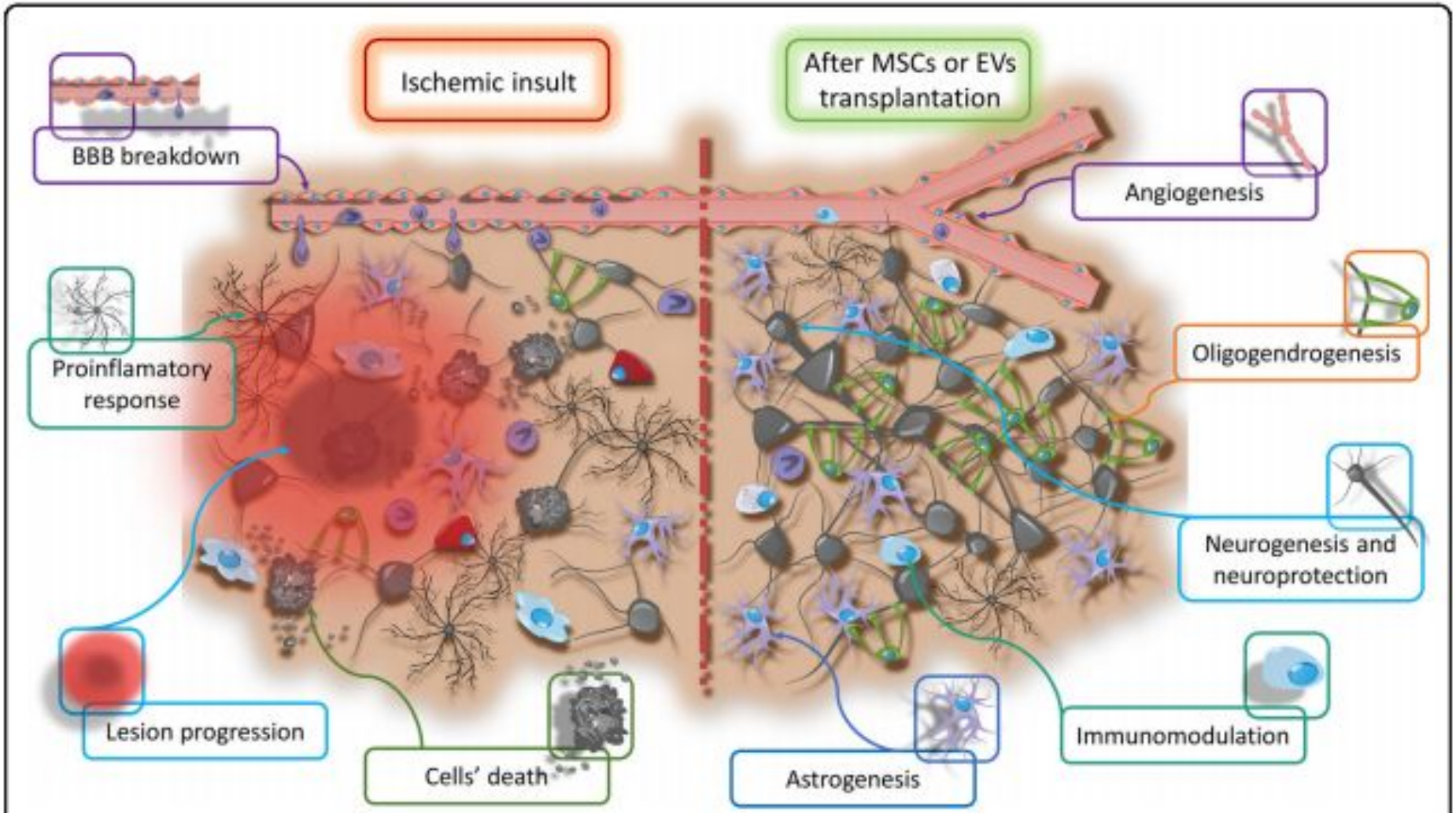


Fig. 2 Processes regulated after MSCs or EVs transplantation in an experimental therapy of brain ischemia

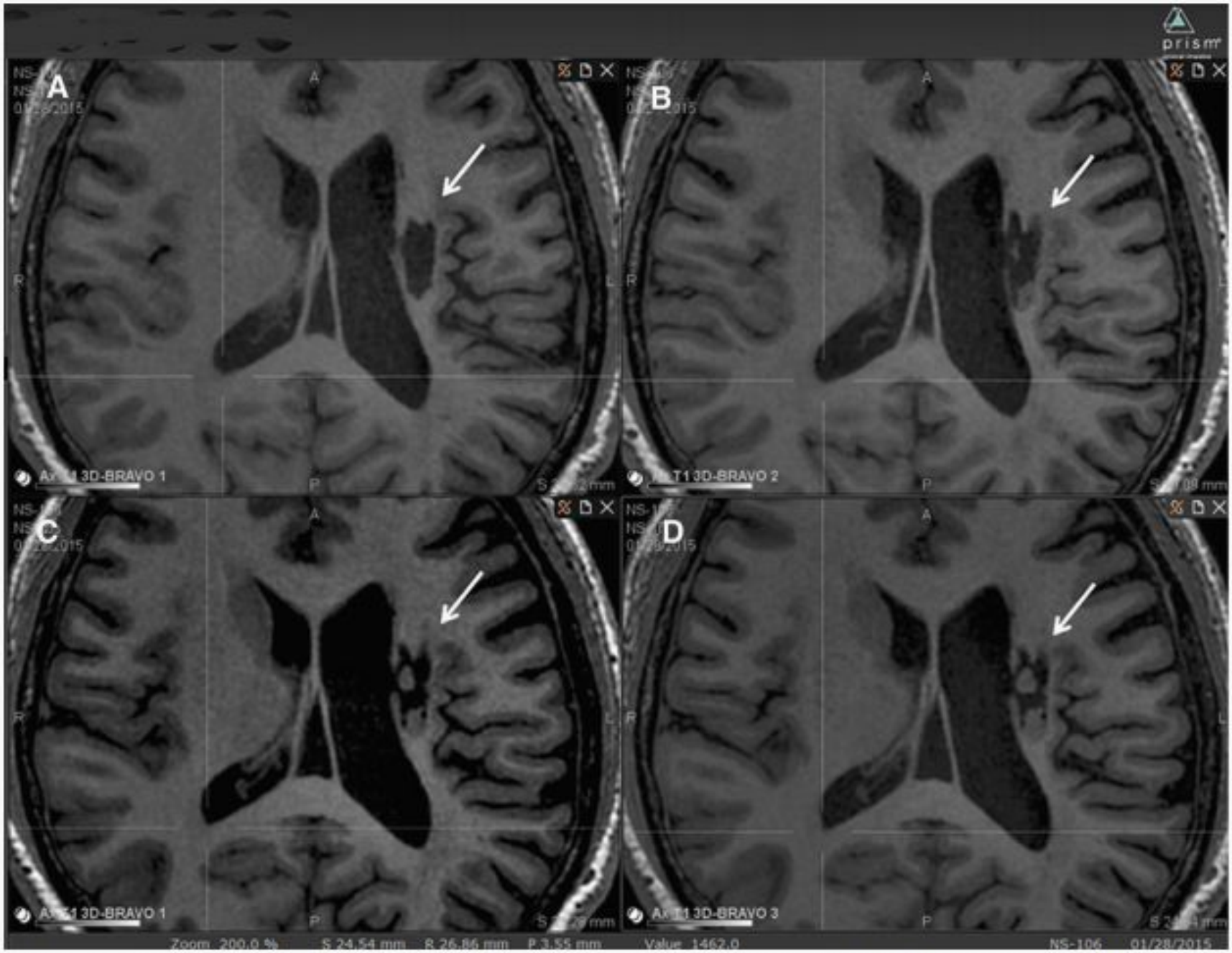
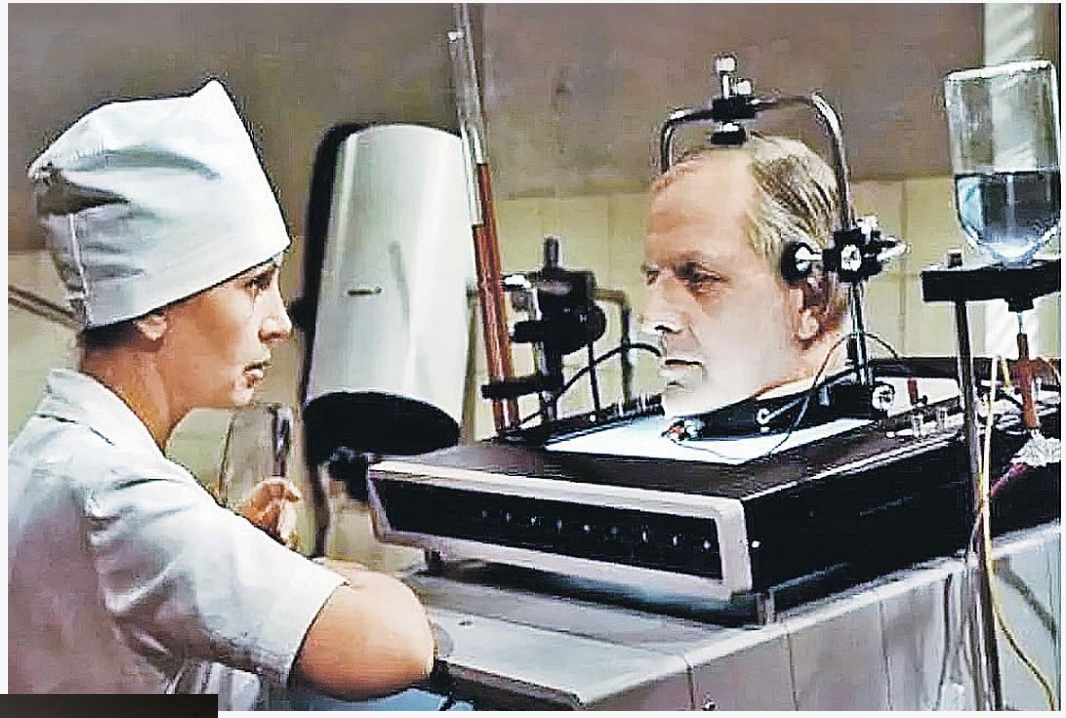


Figure 2. An example of longitudinal MRI of intracavitary tissue growth. A subject from group B (#106) visualized on T1 MRI over time i shown. **(A):** At baseline, **(B)** at 6-month visit, **(C)** at 12-month visit, **(D)** at 24-month visit. The infarct cavity is indicated by an arrow. Two tis sue clumps, not present at baseline, presumed to derive from implanted NSI-566, are seen appearing to fill the cavity slowly over time.



Перспективы?

Список литературы

- Илларионшкин С.Н. Нейротрансплантация: настало ли время? Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2018; 12 (Специальный выпуск): 16–24
- Лосева Е.В. Возможности нейротрансплантации для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни, 2012.
- Пономарев В.В., Алейникова Н.Е., Бойко А.В., Юркевич М.Ю., Зафранская М.М. Клеточная терапия болезни Паркинсона. Медицинские новости,2017, №1. С. 4–8.
- М.М. Зафранская, Д.Б. Нижегородова «Мезенхимальные стволовые клетки как стратегия лечения рассеянного склероза: актуальные проблемы и перспективы» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 683-704. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-683-704
- Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. Институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича, 2014.
- Barker R.A., Parmar M., Studer L., Takahashi J. Human Trials of Stem Cell-Derived Dopamine Neurons for Parkinson's Disease: Dawn of a New Era. Cell Stem Cell. 2017 Nov 2;21(5):569-573. doi: 10.1016/j.stem.2017.09.014.
- Dabrowska et al. Journal of Neuroinflammation (2019) 16:178
- http://dx.doi.org/ 10.1002/sctm.18-0220
- http://dx.doi.org/ 10.1002/sctm.17-0041