

Клеточная терапия в офтальмологии часть 2 (задний отрезок)

Суббот Анастасия Михайловна
Лаборатория фундаментальных исследований в
офтальмологии
Группа клеточных технологий

Плюсы глаза как объекта для КТ

- Отработанная хирургическая техника
- Иммунологическая привилегированность
- Неинвазивные технологии визуализации
- Малое количество клеток

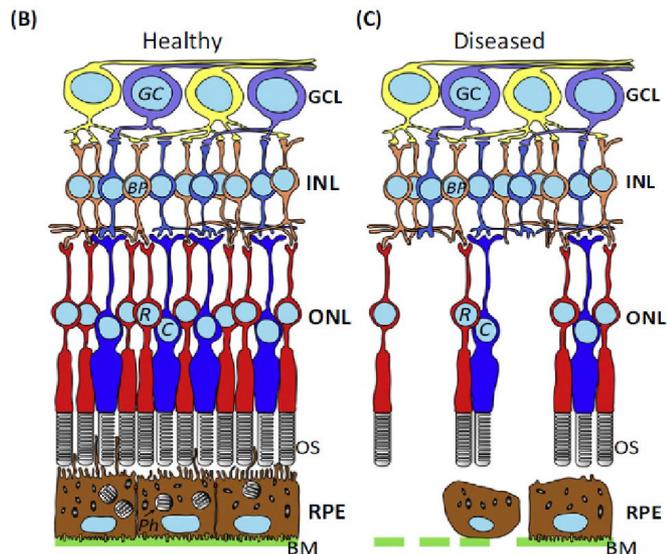
Статья - ОБЗОР ПОДХОДОВ К КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Суббот А.М., Каспарова Е.,

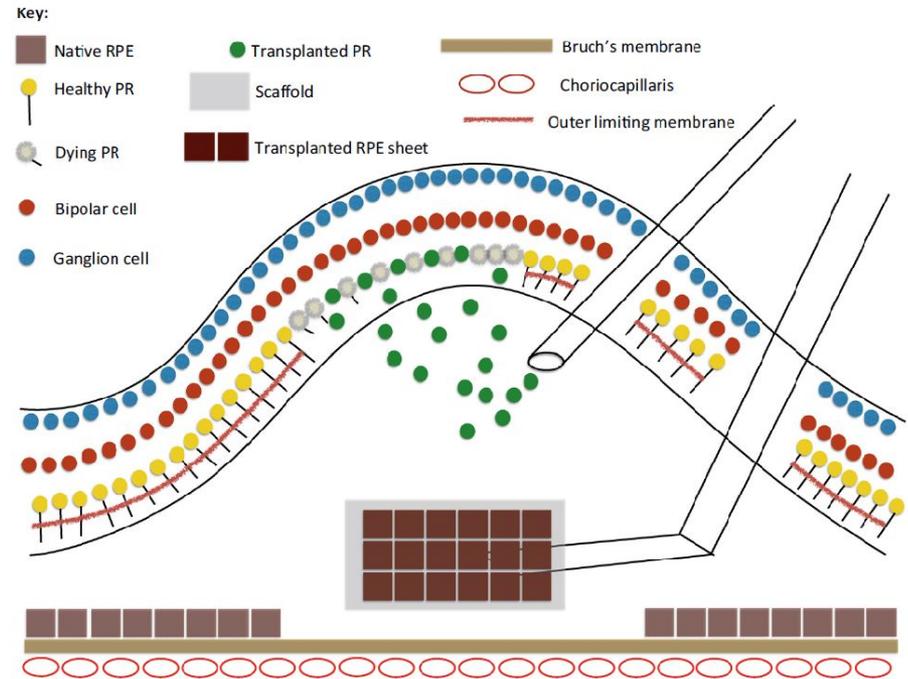
Вестник офтальмологии. 2015. Т. 131. № 5. С. 74-81

Основные направления работ на сетчатке

- фоторецепторы
- ПИГМЕНТНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ



Trends in Molecular Medicine



Trends in Molecular Medicine

Figure 5. Schematic drawing illustrating subretinal injection of a suspension of rod photoreceptor precursor cells as might be done for a patient with photoreceptor degeneration due to a retinal dystrophy. The cells integrate into the retina preferentially in areas of external limiting membrane breakdown. Also shown is subretinal delivery of a retinal pigment epithelium (RPE) sheet on a scaffold to replace a localized RPE defect on Bruch's membrane as could occur in patients with geographic atrophy.

Животные модели

- P23H крысы – нет связей между биполярными и амакринными клетками – гибель фоторецепторов
- Royal College of Surgeons (RCS) крысы – невозможность фагоцитоза клетками пигментного эпителия отработавшего пигмента – дегенерация сетчатки
- Retinal degeneration 1 (rd1) мыши мутация фосфодиэстеразы 6b (Pde6b) – гибель фоторецепторов (модель пигментного ретинита)
- Другие ферменты повреждены – нокаутные животные $Rho^{-/-}$, $Crx^{-/-}$, $Crb1rd8/rd8$, $Prph2rd2/rd2$, $Gucy2e^{-/-}$, and $Gnat1^{-/-}$

Цель КТ

- Замещение поврежденных клеток
- Поддержание сохранившихся клеток

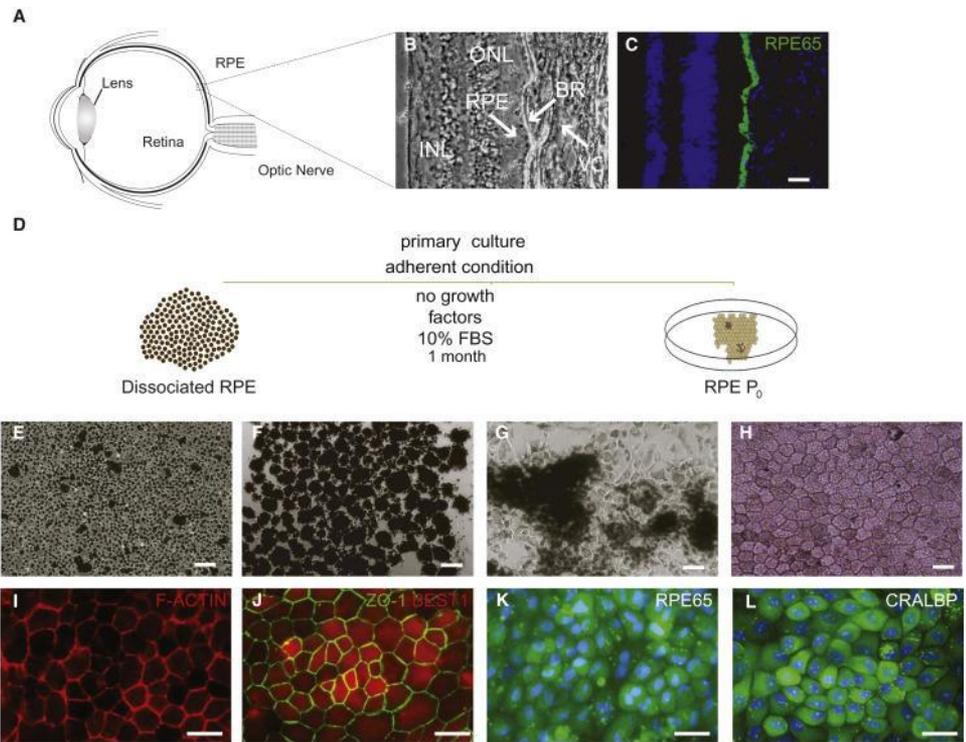
Типы используемых клеток

- Фетальные клетки сетчатки
- ЭСК (внутренняя масса бластоцисты)
- иПСК из фибробластов
- Нейральные СК
- Мюллерова глия
- СК из цилиарной зоны
- Клетки пуповины, костномозговые клетки, МСК, МНК...

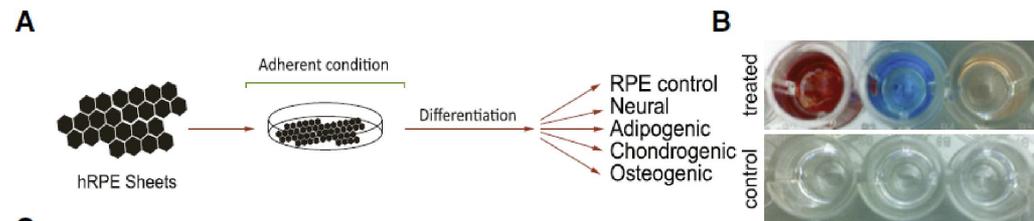
Пигментный эпителий

Эволюция подходов

- **Ксенографты** – успешно приживаются
- **Фетальный материал** – хорошие результаты, но иммунная реакция
- **Аутологичный материал** (суспензия – трофический эффект)
- Клеточный пласт из **ЭСК/ИПСК** на **скаффолде**

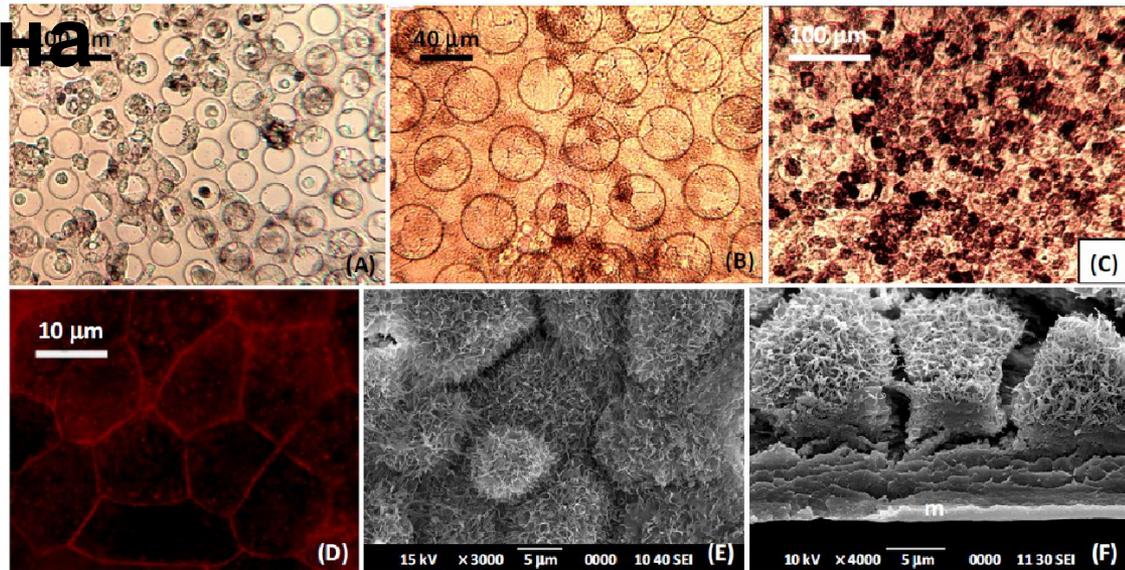


Часть RPE способны к мультипотентной дифференцировке



Трансплантация на скаффолде

Запущено порядка 10 клинических испытаний разнообразных клеточных продуктов для лечения возрастной макулярной дегенерации

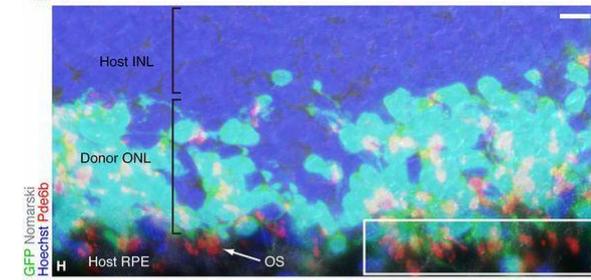
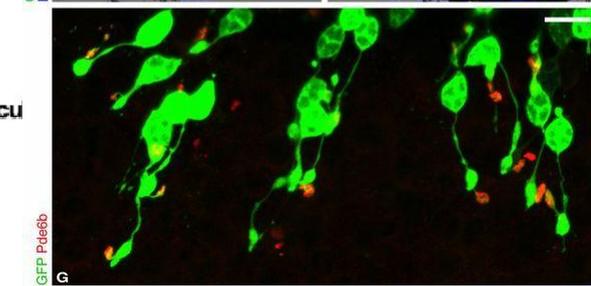
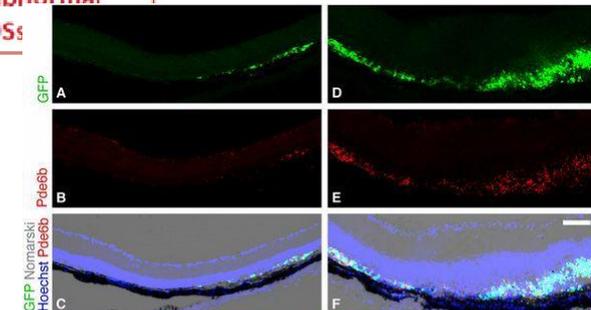
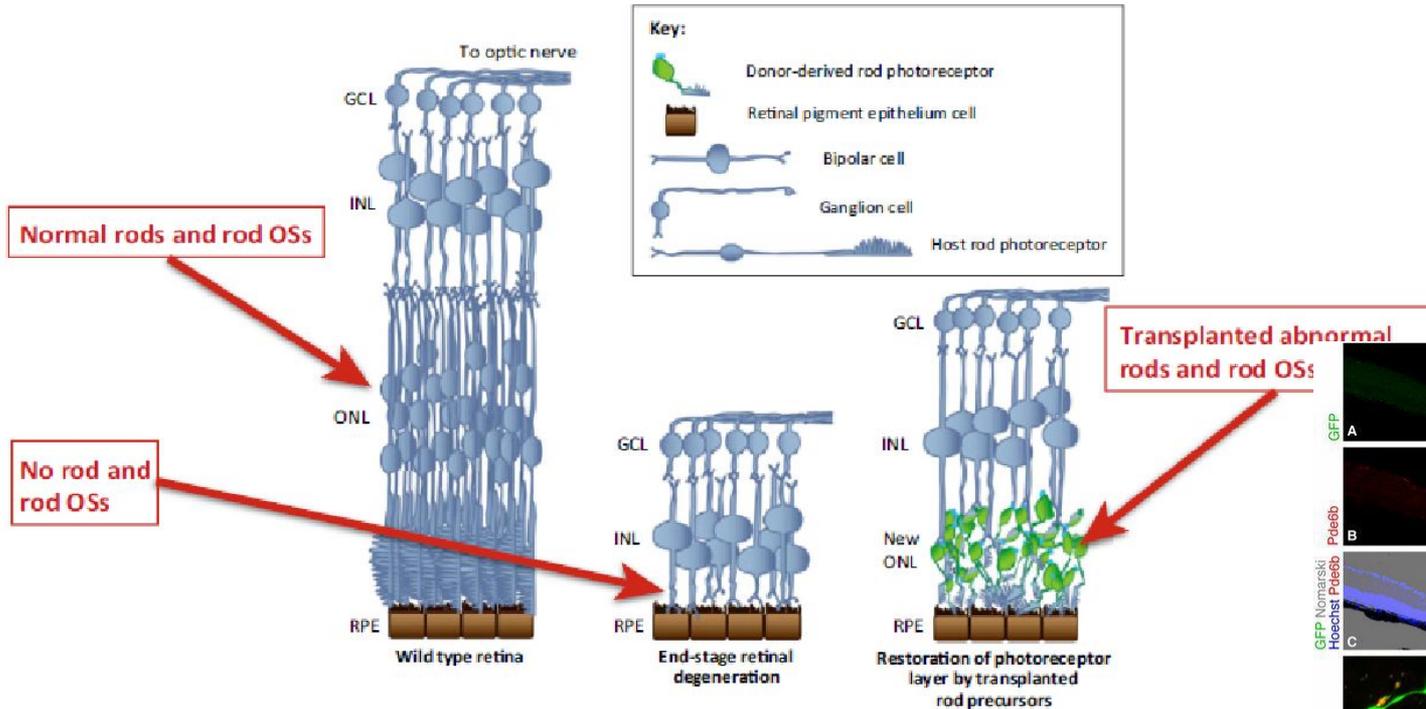


Trends in Molecular Medicine



Fig. 9. Implantation of an MSPM device into a rat eye. **a** Fit the MSPM with cultured RPEs onto the inserter. **b** Insert the MSPM. **c** The MSPM implanted into the subretinal region. The outline of the device is highlighted with a titanium ring to facilitate observation.

Фоторецепторы



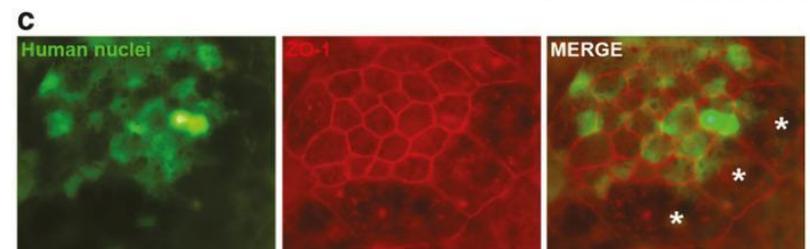
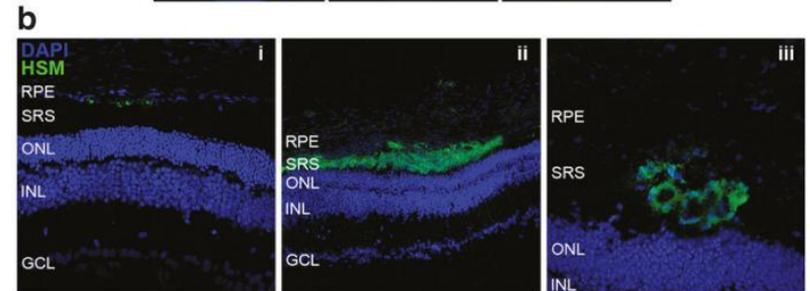
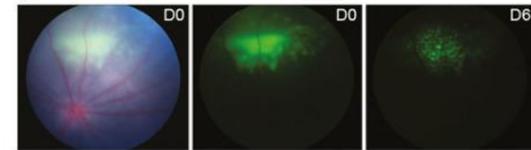
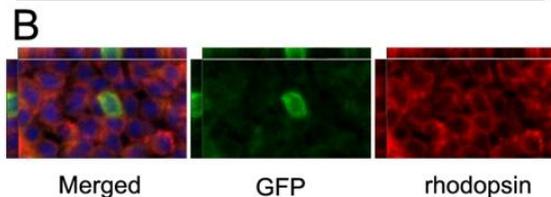
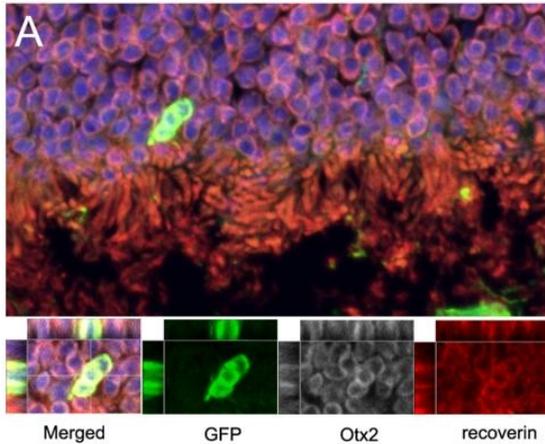
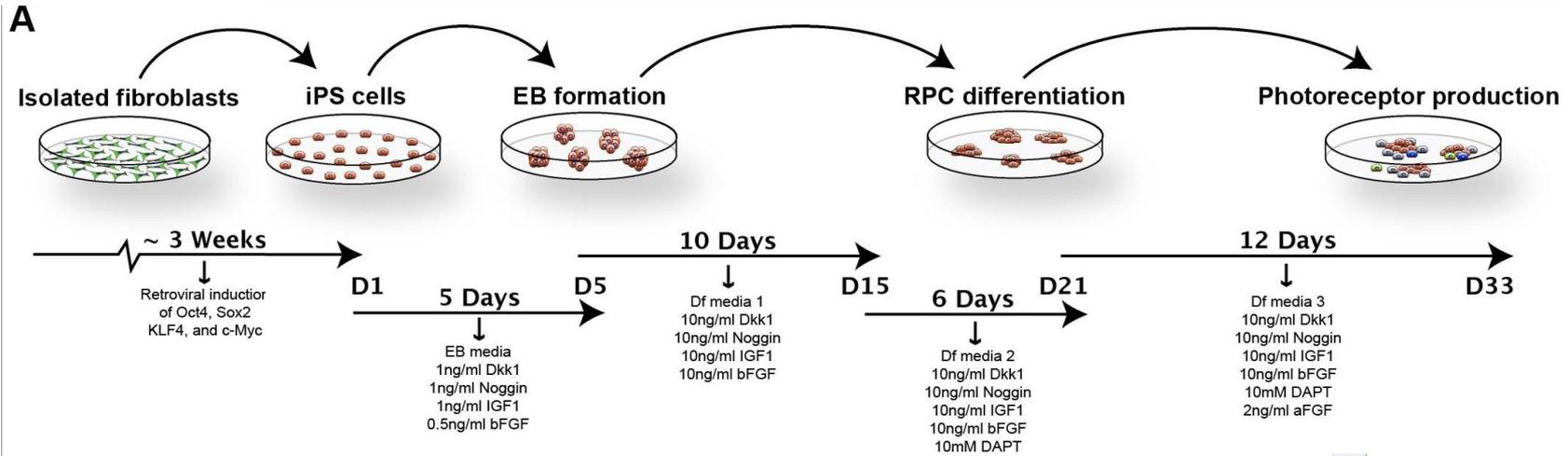
Trends in Molecu

Трансплантация фетального материала rd1 мыши

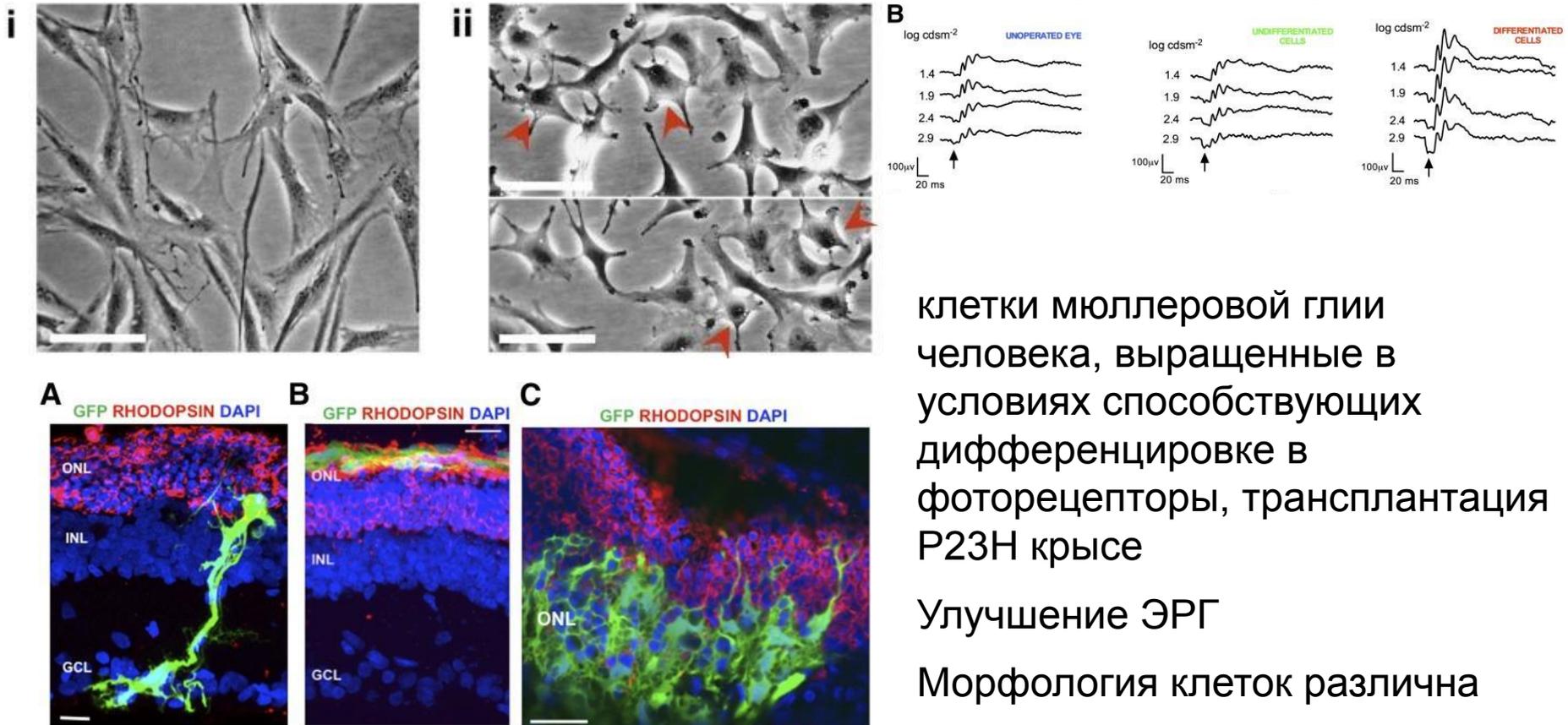
Появление зрачкового рефлекса

3% длительно выживших клеток

«Выращенные» фоторецепторы



«Трансдифференцировка» в фоторецепторы



клетки мюллеровой глии человека, выращенные в условиях способствующих дифференцировке в фоторецепторы, трансплантация R23H крысе

Улучшение ЭРГ

Морфология клеток различна

Что в итоге?

- Получение, дифференцировка и интеграция в принципе возможны
- Сложность в правильной ориентации и соединении слоев, анатомия зависит от типа мутации – подбор когорт
- Клетки плохо мигрируют через плотные слои – использование ферментов
- Малое количество долго выживающих клеток 0,5-3% - использование аутологичного материала
- Улучшение функциональных показателей на малых сроках – основной механизм действия трофический

**Спасибо за
внимание!**