

ОТРИМАННЯ ЛІКУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЕЙКОЗУ: МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Ахмедова В.А.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, lutsenko.tetiana@iit.kpi.ua,
ahmedovavioleta01@gmail.com

Вступ. Лейкоз, або рак крові, є одним з найбільш поширених видів онкологічних захворювань, що стосується гематологічної системи людини. У світі щорічно діагностують понад 400 000 нових випадків лейкозу, при цьому кількість хворих збільшується в року в рік. Для багатьох пацієнтів лейкоз є смертельною хворобою, яка потребує негайного та ефективного лікування. Використання стовбурових клітин для лікування лейкозу має значний потенціал, оскільки вони можуть замінити пошкоджені клітини крові та відновити гемопоез. За даними клінічних досліджень, лікування лейкозу за допомогою стовбурових клітин вже дало деякі перспективні результати, зокрема вдвічі зменшило ризик повторного виникнення лейкозу після трансплантації кісткового мозку у дітей з гострою лімфобластною лейкемією. Таким чином, використання стовбурових клітин для лікування лейкозу є одним з найбільш перспективних напрямків розвитку медицини та може значно зменшити кількість смертей від цієї хвороби.

Метою роботи є дослідження на основі опрацьованих джерел розвитку методів і технологій отримання стовбурових клітин для лікування лейкозу; наведення ролі стовбурових клітин у лікуванні захворювання та потенційних переваг над іншими методами; визначення основних недоліків використання стовбурових клітин для лікування лейкемії, а також узагальнення перспективи використання генетично модифікованих стовбурових клітин.

Матеріали та методи. Одним з найбільш поширених методів отримання стовбурових клітин є ізоляція їх з ембріонів. Є декілька методів виділення внутрішньої клітинної маси ембріонів людини: механічне розсічення, де маса виділяється механічним тиском, лазерне розсічення та імунохірургічні процедури [1-4]. Є альтернативний метод, а саме використання індукованих плюріпотентних стовбурових клітин. Цей метод передбачає перепрограмування зрілих клітин організму у стовбурові клітини, що здатні до самовідновлення та диференціації. Індуковані плюріпотентні стовбурові отримують шляхом введення у зрілі клітини набору генів, що відповідають за їх плюріпотентність [5]. Інший метод - використання стовбурових клітин кісткового мозку, які мають великий потенціал для диференціації в клітини крові. Ці клітини можуть бути отримані з донорів або з самого пацієнта, якому будуть проводитися процедури [6]. Недавні дослідження показали можливість отримання стовбурових клітин з пуповинної крові та тканин, що є неінвазивним та безпечним методом для отримання стовбурових клітин. Крім того можливо отримати стовбурові клітини з жирової тканини, що є безболісним та неінвазивним методом [7]. Пересадка стовбурових клітин поділяється на аутологічну та алогенну та може бути корисною для лікування анемії, що викликана дефіцитом кров'яних тілець. В аутологічній пересадці стовбурові клітини збирають з крові пацієнта та

зберігають замороженими до моменту необхідного використання, а потім вводять пацієнту після дози хіміотерапії та/або променевої терапії для знищення ракових клітин. Пересадка стовбурових клітин має ряд переваг в порівнянні з методами хіміотерапії та радіаційної терапії, а саме: є високо ефективною, адже дозволяє замінити хворі клітини на здорові, що сприяє відновленню кількості та функцій нормальних клітин крові; зменшує ризики повторного виникнення лейкозу; є низько токсичною, оскільки пересадка стовбурових клітин може знизити токсичність порівняно з іншими методами лікування, такими як хіміотерапія та радіаційна терапія; підвищує якість життя пацієнтів, адже відновлюється нормальна функція кровотворної системи. Тоді як в алогенній трансплантації стовбурові клітини беруть від відповідного донора. Щоб визначити, чи є стовбурові клітини донора сумісними з організмом реципієнтом, пацієнт проходить тестування антигени людських лейкоцитів (HLA). У тестуванні HLA порівнюється кров і тканинний тип пацієнта з кровними зразками донора [8]. Автологічна пересадка стовбурових клітин (Auto-HSCT) є встановленим підходом до лікування мієломи на гострому етапі, але для старших пацієнтів вимагає додаткового покращення. Гостра реакція організму на пересаджені стовбурові клітини серед пацієнтів з мієломою, які проходять алогенну пересадку стовбурових клітин (allo-HSCT), становить 50 % порівняно з виникненням у 5%-20% пацієнтів, які проходять автотрансплантацію стовбурових клітин (auto-SCT) (рис.1) [9].

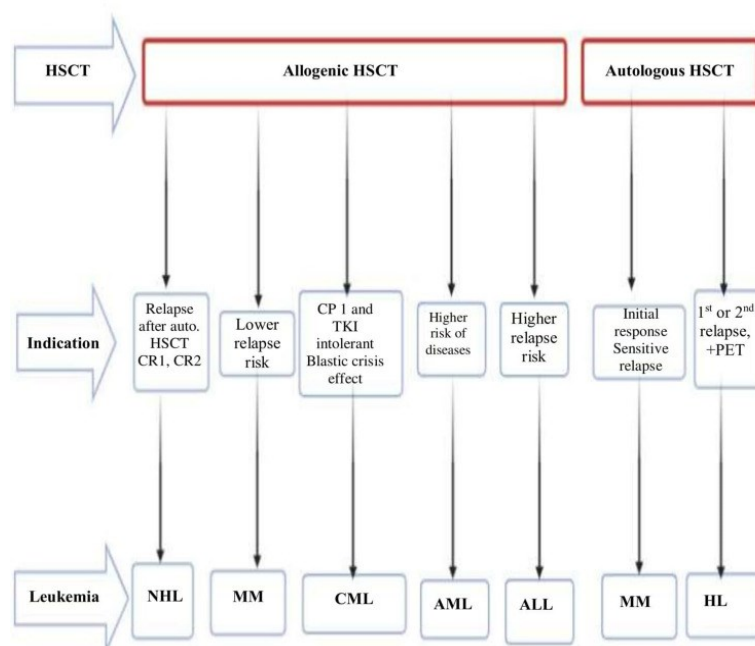


Рис. 1. Порівняння алогенної та автологічної трансплантації стовбурових клітин при гематологічних захворюваннях [9].

Абревіатури: ALL, гострий лімфобластний лейкоз; AML, гострий мієлоїдний лейкоз; CML, хронічний мієлоїдний лейкоз; HL, Ходжкінський лімфом; MM, множинна мієлома; NHL, не-HL.

Автологічна трансплантація стовбурових клітин застосовується як протокол лікування MM та HL, завдяки її початковій ефективності, низькій

чутливості до рецидивів та позитивним результатам позитронно-емісійної томографії (+PET). Пацієнти з вищим ризиком або прогресуванням АМЛ лікуються за допомогою allo-HSCT. Хронічна фаза 1 (CP1), непереносимість ТКІ дозволяють allo-HSCT бути стандартним методом для лікування СМЛ. allo-HSCT є також варіантом лікування для пацієнтів NHL, що мають індикації повної ремісії 1 та 2 (CR1 та CR2), а також рецидив після auto-HSCT. Хоча вони мають токсичні ефекти на графт проти лейкемії, вони є значущою альтернативою клітинній терапії для лікування гематологічних захворювань.

Основними недоліками пересадки стовбурових клітин для лікування лейкемії є: висока вартість процедури, що змушує пацієнтів шукати інші, менш коштовні альтернативи; ризик розвитку гострої реакції графт-гострої хвороби, коли імунна система донора атакує тканини отримувача; недостатньо розвинена технологія отримання, зберігання та пересадки стовбурових клітин, що може призвести до неякісного лікування і ускладнень; ризик зараження інфекційними захворюваннями під час проведення процедури пересадки стовбурових клітин; обмежена кількість донорів, з яких можна отримати стовбурові клітини, що обмежує можливість проведення лікування для деяких пацієнтів [10-12].

Результати та обговорення. Методи отримання стовбурових клітин для лікування лейкозу є активно вивченими вченими та медичними дослідниками, і на сьогоднішній день є багатообіцяючими. Вони можуть стати основою нових, більш ефективних та безпечних методів лікування лейкозу та інших захворювань в майбутньому. Генетично модифіковані стовбурові клітини мають потенціал стати перспективним методом лікування лейкемії. Для цього використовують технології генної інженерії, які дозволяють змінювати генетичний матеріал клітин з метою поліпшення їх терапевтичного потенціалу. Наприклад, генетично модифіковані стовбурові клітини можуть бути здатні до вироблення токсинів, які вбиватимуть клітини лейкемії. Також можливо використовувати генно-редагуючі технології, щоб відновити нормальну функцію генів, які були пошкоджені внаслідок лейкемії [13].

Висновки. На основі опрацьованих джерел було визначено, що метод отримання стовбурових клітин стикається з етичними та правовими обмеженнями, тому вчені працюють над розвитком альтернативних методів, таких як використання індукованих плюріпотентних стовбурових клітин, стовбурових клітин кісткового мозку, пуповинної крові та жирової тканини. Алогенна та аутологічна трансплантація стовбурових клітин грає ключову роль для одужання хворих на лейкемію. Хіміотерапія та радіаційна терапія мають певні успіхи, проте вони часто супроводжуються побічними ефектами та дають тривалу ремісію, тоді як трансплантація стовбурових клітин не дає таких побічних ефектів. Найбільшим недоліком трансплантації стовбурових клітин є ризик розвитку гострої реакції графт-гострої хвороби. Необхідно довести ефективність та безпечність використання генетично модифікованих клітин для лікування лейкозу шляхом додаткових досліджень та клінічних випробувань, щоб впровадити це методи в клінічну практику.

Список використаної літератури:

1. Meng G., Liu S., Li X., Krawetz R., Rancourt D. E. Derivation of human embryonic stem cell lines after blastocyst microsurgery. *Biochemistry and Cell Biology*. 2010;88(3):479–490. doi: 10.1139/O09-188.
2. Strom S., Inzunza J., Grinnemo K. H., et al. Mechanical isolation of the inner cell mass is effective in derivation of new human embryonic stem cell lines. *Human Reproduction*. 2007;22(12):3051–3058. doi: 10.1093/humrep/dem335.
3. Tanaka N., Takeuchi T., Neri Q. V., Sills E. S., Palermo G. D. Laser-assisted blastocyst dissection and subsequent cultivation of embryonic stem cells in a serum/cell free culture system: applications and preliminary results in a murine model. *Journal of Translational Medicine*. 2006;4(1):p. 20. doi: 10.1186/1479-5876-4-20.
4. Turetsky T., Aizenman E., Gil Y., et al. Laser-assisted derivation of human embryonic stem cell lines from IVF embryos after preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*. 2008;23(1):46–53. doi: 10.1093/humrep/dem351
5. Morgan M. Stanton, Evangeline Tzatzalos, Matthew Donne, Nikola Kolundzic, Ingvar Helgason, Dusko Ilic, Prospects for the Use of Induced Pluripotent Stem Cells in Animal Conservation and Environmental Protection, *Stem Cells Translational Medicine*, Volume 8, Issue 1, January 2019, Pages 7–13, <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0047>
6. Xiao N. Application of Bone Marrow Stem Cell-Based Therapy in Bone Loss Diseases. *Curr Pharm Des*. 2017;23(41):6288-6297. doi: 10.2174/1381612823666170601113348. PMID: 28571551.
7. MD L. A. C. Stem Cell Therapy: A Comprehensive Overview (2023). *DVC Stem | Advanced Stem Cell Therapy Clinic*. URL: <https://www.dvcstem.com/post/stem-cell-therapy>.
8. Markman M. Leukemia Stem Cell Transplantation: Options & More. *Cancer Treatment Centers of America*. URL: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/leukemia/treatments/stem-cell-transplantation>.
9. Dessie G, Derbew Molla M, Shibabaw T, Ayelign B. Role of Stem-Cell Transplantation in Leukemia Treatment. *Stem Cells Cloning*. 2020 Aug 10;13:67-77. doi: 10.2147/SCCAA.S262880. PMID: 32982314; PMCID: PMC7493021.
10. Munoz, J., Shah, N., Rezvani, K., & Hosing, C. (2018). Concise Review: Cord Blood Transplantation: Past, Present, and Future. *Stem cells translational medicine*, 7(9), 651-657.
11. Craddock, C., & Nakamoto, B. (2017). Transplantation of hematopoietic stem cells from alternative donors. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program*, 2017(1), 358-365.
12. Koreth, J., & Antin, J. H. (2017). The role of stem-cell transplantation in the treatment of acute leukemia. *The Lancet Oncology*, 18(9), e498-e512.
13. Brentjens, R.J., Davila, M.L., Riviere, I., Park, J., Wang, X., Cowell, L.G., Bartido, S., Stefanski, J., Taylor, C., Olszewska, M., Borquez-Ojeda, O., Qu, J., Wasielewska, T., He, Q., Bernal, Y., Rijo, I.V., Hedvat, C., Kobos, R., Curran, K., Steinherz, P., Jurcic, J., Rosenblat, T., Maslak, P., Frattini, M., Sadelain, M. (2013). CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science Translational Medicine*, 5(177), 177ra38. doi: 10.1126/scitranslmed.3005930