**Ремонтные наборы для мозга**

С момента последнего сердечного приступа память Джоржа значительно ухудшилась. Общался ли он с внуками в последнее время? Звонил ли кто - то только что? Он не может вспомнить. Во время сердечного приступа запас кислорода в мозге уменьшился и некоторые клетки были повреждены. Окончательно, непоправимо повреждены.

Непоправимо? Во всяком случае так ему сказали.

Теперь, однако, несколько сотен крыс среднего возраста свидетельствуют, что в один прекрасный день все может измениться. Они также перенесли сердечные приступы и, как результат, у них ухудшилась память, но группа ученых из Института Психиатрии в Лондоне инъецировали им генетически измененные клетки мозга от очень молодых эмбрионов мышей и крысы вернули себе часть своей памяти.

Инъецированные клетки мигрировали к области повреждения, принимали форму тех клеток мозга, которые были повреждены и начинали выполнять их работу.

" Наши клетки предпочитают пораженные области. Они избегают неповрежденных частей," говорит Jeffrey Gray старший участник исследовательской группы. "Почему это так, я не могу объяснить," - заявил он на маленьком частном семинаре для исследователей, работающих на корпорации и в университетах, проходившем в Оксфорде в январе, - "но это выглядит очень многообещающе."

**Заплатки на мозг**

В самом деле, многообещающе. Если пересаженные эмбриональные клетки мыши на самом деле могут определить, где мозг нуждается в ремонте, а где нет, эта новая техника может открыть широкие перспективы не только для нейроремонта человека, но и для нейроподдержки. Зачем ждать с инъекцией замечающих клеток до тех пор, пока болезнь Альцгеймера расцветет. Зачем ждать пока память будет совершенно разразрушена процессом старения? Если то, о чем. сообщила группа правда, пересаженные эмбриональные клетки смогут обнаружить и залатать дефект мозга любой давности - безразлично, знаете Вы о нем, или нет.

Идея замещения старых, поврежденных клеток мозга накладками из новых не оригинальна. В самом деле, первые пересадки трансплантантов от одного взрослого животного к другому были выполнены еще в 1890 году. Но для человека операции не стали приемлемыми до 1990 года, пока группа под руководством Anders Bjorklund в Лундском университете в Швеции не продемонстрировала, что можно облегчить наиболее тяжелые проявления болезни Паркинсона путем пересадки мозговой ткани от абортированных человеческих зародышей. С того времени сотни пациентов, страдающих Паркинсонизмом, получили трансплантанты тканей зародышей, что приводило иногда к впечатляющим результатам.

По некоторым причинам эта техника имеет ряд ограничений. Для каждой операции необходимо 6-7 недавно абортированных зародышей. Клетки зародыша должны быть извлечены в строго определенный момент своего развития - как раз в то время, когда они дифференцируются в тот тип клеток, который они должны заместить. Если поспешить, они не смогут стать необходимым типом клеток, если опоздать, Вы рискуете повредить развивающиеся аксоны во время пересадки.

Все замечательно при болезни Паркинcона, поскольку клетки, необходимые для трансплантации, начинают дифференцироваться примерно к 6 - 7 неделе, что совпадает с обычными сроками прерывания беременности у женщин. А вот клетки гиппокампа, необходимые Джоржу для восстановления памяти, не начинают специализацию до конца первого триместра развития, в это время аборты более редки. Кроме того, что до трансплантанта ткани зародыша, клетки должны быть взяты из того самого участка мозга эмбриона, который хирурги собираются замещать у пациента - а это нелегкая задача.

Подобно многим подобным техникам, разработанным в различных частях планеты, одна, разработанная Gray и его коллегами John Sinden, Helen Hodges дает возможность избежать всех вышеперечисленных проблем, поскольку использует культуру ткани, выращенную в пробирке, а не клетки, полученные от абортированного зародыша. Группа Института Психиатрии лидирует среди исследователей, продвигающихся в этом направлении, поскольку они показали при помощи поведенческих тестов у крыс, что выращенные в лаборатории клетки на самом деле восстанавливают утраченные функции памяти.

Команда начала работать с очень специфическим грызуном, "бессмертной мышью", созданным в сотрудничающей лаборатории Института Исследований Рака имени Людвига в Лондоне. Бессмертная мышь генетически изменена таким образом, что каждая из ее клеток содержит ген, который руководит делением клеток, при чем этот ген чувствителен к температуре и гамма - интерферону, протеину, регулирующему рост ткани.

При температуре тела этот ген неактивен. Но когда клетки бессмертной мыши помещаются в колбу для выращивания культуры ткани при температуре 33°С с добавлением интерферона, этот ген активизируется и клетки продолжают делиться, игнорируя сигналы, которые обычно приказывают им умереть после нескольких циклов деления. Клетки бессмертной мыши, выращенные в пробирке, прекращают деление, если температуру поднять до 37°С. Gray, Sinden, Hodges знают из своих экспериментов, результаты которых пока неопубликованы, что клетки, взятые из гиппокампа эмбрионов бессмертной мыши на очень раннем этапе развития, обладают более экстраординарными свойствами, чем потеря способности к делению.

Как только они начинают получать необходимые факторы роста - протеины, способствующие росту клеток - они начинают специализацию, трансформируясь во что угодно от нейронов до глии, поддерживающей ткани мозга. В отличие от полипотентных стволовых клеток, у взрослых животных нервные клетки не способны к делению и трансформации в новые типы клеток даже в присутствии факторов роста.

Исследователи пытаются выяснить, можно ли использовать способность стволовых клеток создавать различные виды тканей для исправления повреждений мозга и нарушений функции памяти, которыми страдает около 10% перенесших сердечные приступы. Они используют технику, известную как "Окклюзия четырех сосудов" для вызывания 15-ти минутного сердечного приступа у обычных, лабораторных крыс. Животные выживают, но их память ухудшается и они очень плохо справлялись со стандартными тестами, такими, например, как припоминание местарасположения платформы, погруженной в мутную воду. Посмертное исследование таких перенесших сердечный приступ крыс показало, что клетки области CAI в гиппокампе были уничтожены - те самые клетки, которые повреждаются при сердечных приступах у человека. Через две недели после сердечного приступа Gray, Sinden, Hodges вводили стволовые клетки бессмертной мыши в мозг крыс. Когда спустя 6 недель были проведены тесты, эти крысы выполняли их практически также как здоровые из контрольной группы.

Последующие работы, проведенные на обезьянах, показали, что даже спустя 4 месяца после повреждения области CAI, инъекция измененных генетически мышиных стволовых клеток ликвидирует дефект. Трансплантация от одного вида к другому возможна, поскольку стволовые клетки не вызывают иммунного ответа у реципиента. Никто не может точно объяснить, почему, возможно, это обусловлено тем, что комбинированное действие иммунной системы не столь отчетливо выражено в мозгу, а у стволовых клеток на поверхности отсутствуют протеины, которые действуют на иммунные клетки как красный флаг.

**Реставрационные работы**

Наиболее замечательно и многообещающе для медицинской науки, то, каким образом инъецированные клетки выполняют реставрационные работы в мозгу животного. Во первых, даже у взрослых животных, давно утративших способность к росту новых нервных клеток, инъецированные стволовые, клетки превращаются в очень специализированные CAI клетки. Во вторых, создаётся впечатление, что клетки знают, куда двигаться. Исследователи инъецировали клетки рядом с местом повреждения, но не настолько близко чтобы усугубить дефект.

Оказалось, что высокая точность и не нужна, поскольку клетки сами мигрируют, у крыс на 3 миллиметра, а у обезьян на 8 миллиметров, в погоне за дефектом. Причем некоторые из этих дефектов, как намекнул Gray в Оксфорде, не были предполагаемой мишенью для трансплантанта. Gray говорит: "Они приходили в место повреждения и оседали там". В прежних экспериментах, когда исследователи трансплантировали уже специализированные CAI клетки зародыша крысам с дефектом CAI области, клетки оставались там, куда они были помещены и формировали отдельную массу, покрывавшую поврежденную зону.

Миграция клеток в зону повреждения была " большим сюрпризом" , но не полной неожиданностью, как считает другой член институтской группы Helen Pilcher. "Стволовые клетки обладают врожденной способностью к миграции," отмечает она. В конце концов, впечатляющий рост размеров мозга в ходе его развития и усложнения его структуры является преимущественно результатом работы стволовых клеток, которые делятся и мигрируют на новые позиции прежде, чем в конечном итоге они приобретут специализацию, необходимую для выполнения своей постоянной задачи.

Все имеющиеся данные свидетельствуют, что развивающийся мозг обладает очень хорошо отлаженной системой химических маркеров, указывающих стволовым клеткам путь. Но каким образом клетки узнают куда двигаться в уже развившемся, взрослом мозге? "Возможно, поврежденный мозг посылает сигналы типа "иди сюда", говорит Pilcher. Например, поврежденные клетки мозга выделяют большое количество различных факторов роста, которые как бы служат маяками.

Когда клетка нашла свою мишень, локальное окружение, локальные факторы роста делают все возможное для обеспечения процесса превращения этой клетки в необходимую в данном месте специализированную клетку мозга. По крайней мере одна лаборатория Evan Snyders'a в Гарвардской Медицинской школе в Бостоне уже показала, что стволовые клетки мозга эмбриона мыши специализируются и производят как нейроны так и клетки глии, когда их инъецируют в мозг новорожденной мыши.

Но у новорожденной мыши мозг ещё развивается. Команда Института Психиатрии показала, что стволовые клетки ведут себя таким же образом в развитом мозге животных среднего возраста или пожилых. "Возможно, повреждение само по себе это ситуация, напоминающая развитие мозга," говорит Sinden. "Это может привести к интересным результатам, не описанным прежде".

Группа из Института Психиатрии тщательно искала, но не обнаружила никаких признаков онкологических заболеваний ни у крыс, ни у обезьян. "Мы никогда не встречали опухолевых образований у наших животных", говорит Gray. Другие исследования показывают, что ген бессмертной мыши выключается как только клетки попадают в мозг животного. Эти данные очень важны, поскольку новая техника несет в себе, по крайней мере теоретически, риск того что генетически измененные клетки будут продолжать делиться несмотря на высокую температуру в мозге пациента.

**Гигантский скачок**

Из того, что я увидел в их работе более всего впечатляют поведенческие исследования," говорит Samuel Weiss нейробиолог из Университета Калгари, который следит за успехами команды из Лондона. Но он предупреждает, "ключевой вопрос, может ли та же технология применяться у человека... Существуют гигантские различия между мышью и человеком."

Однако, гонка продолжается. В июле прошлого года получив поддержку в 250 000 фунтов стерлингов от Chris'a Evans'a, биотехнологического энтузиаста из Уэльса, Gray, Sinden и Hodges основали компанию "ReNeuron ", задача которой продолжение исследований. В январе инвестиционная компания Evans'a "Merlin Fund" выделила дополнительных 5 000 000 фунтов. Команда оформила патент на свою разработку " полипотентных нейроэпителиальных клеток" – и, что более важно, на использование подобных клеток человека для лечения повреждений мозга, вызываемых такого рода болезнями как "травматическое повреждение мозга, инсульт, перинатальная ишемия, включая церебральный паралич, болезнь Альцгеймера... болезнь Крейпфельда - Якоба..."

В настоящее время группа пытается идентифицировать генерацию клеток мозга человека от 7-12 дневного эмбриона, которые будут расти в пробирке и обладать способностью превращаться в различные виды клеток. Как только ученые смогут это сделать, они планируют внедрить в стволовые клетки температурно - чувствительный ген. Дополнительная чувствительность к гамма интерферону, которой обладают клетки бессмертной мыши, возможно, не нужна, считает Sinden. В конце концов они проверят генетически измененные стволовые клетки человека на крысах и обезьянах, а затем попытаются использовать их у человека.

Если по какой - то причине окажется невозможным вырастить, генетически изменить или эффективно использовать трансплантант из человеческих стволовых клеток, у команды есть запасной план. Известно, что мышиные клетки работают у обезьян, возможно, они будут работать и у людей, говорит Sinden. Какой бы тип стволовых клеток ни использовался для трансплантапии человеку, если Gray, Sinden, Hodges смогут создать работающую технологию, человеческие эмбрионы для таких прививок больше не понадобятся.

Тем временем несколько других коллективов также стремятся разработать технику трансплантации человеческих стволовых клеток. "Мы полагаем, что нам удалось идентифицировать некоторые стволовые клетки человека," говорит Snyder, который занимается проблемой использования клеток для лечения повреждений спинного мозга и таких наследственных заболеваний как болезнь Тay-Sachs. Его группа и две других, работающих с человеческими стволовыми клетками, одна под руководством Angel Veskovi в Университете Калгари в Альберте и под руководством Ron'a mckay из Национального Института Здоровья под Вашингтоном собираются опубликовать результаты своих исследований в течение ближайших месяцев.

Практически все специалисты в данной области согласны с тем, что попытки использовать стволовые клетки человека для починки мозга человека скорее всего будут произведены в течение ближайших 5 лет. "Мы на пороге этого события" говорит Weiss. Институтская команда считает, что их первым объектом будет острое повреждение мозга, например при отравлении carbon monooxide / окисью углерода/ или в результате сердечного приступа, а также дегенеративные заболевания, например болезнь Huntington'a. Однако, если клетки действительно находят области поражения, смогут ли они работать также точно при обширных поражениях мозга, вызванных, например, инсультом? Кислородной недостаточностью в родах? Или при интеллектуальном снижении вследствие естественного старения?

"На данном этапе исследований", говорит Gray, мы не можем подключить никаких вариантов". Sinden с ним согласен, но считает, что приоритетом должны быть тяжелые травмы и и заболевания и именно на них следует сосредоточиться.