

Терапия болезни Альцгеймера на основе глиальных клеток-предшественников, полученных из ИПСК человека

Научный руководитель – Салихова Диана Ирековна

Максимов Ярослав Михайлович

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

E-mail: yaroslavmax@mail.ru

Болезнь Альцгеймера (БА) — это нейродегенеративное заболевание, являющееся одной из основных причин возрастной деменции. Накопление агрегатов бета-складчатого A β 42 и развитие таупатии ведёт к постепенной гибели нейронов. Болезнь преимущественно поражает гиппокамп и различные структуры неокортекса [2]. Перспективным подходом к лечению БА может стать терапия стволовыми клетками, восполняющими утраченный функционал нервных структур. На данный момент существуют исследования терапевтического влияния различных типов стволовых клеток разного происхождения [3].

В данном исследовании получены и проанализированы результаты терапии БА глиальными клетками-предшественниками (ГКП). Клетки были получены из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека путём направленной дифференцировки [1]. В эксперименте использовались мыши линии 5xFad, являющейся наиболее используемой моделью БА (n=14). Подопытные животные были разделены на 3 группы. В исследуемой группе мыши линии 5xFad получали терапевтическую дозу ГКП (150 000 клеток) посредством инъекций в орбитальный синус 1 раз в неделю в течение 4 месяцев. Две другие группы представляли собой положительный и отрицательный контроль в виде мышей линии 5xFad и животных дикого типа, получавших инъекции фосфатного буфера сходного объёма. Были получены образцы срезов головного мозга исследуемых групп животных и проведено иммуногистохимическое окрашивание. Для исследования препаратов срезов головного мозга образцы красили первичными антителами против маркеров воспаления: GFAP (астроциты, ab7260 abcam), IBA-1 (микроглия, ab178847 abcam), а также против основного компонента амилоидных бляшек: A β 42 (803001 Biolegend).

Качественная и количественная оценка образцов показала, что, в отличие от дикотипных мышей, у линии трансгенных животных, были выявлены амилоидные отложения в гиппокампе и префронтальной коре головного мозга. В то же время, у группы, прошедшей терапию ГКП, по сравнению с животными 5xFad, количество амилоидных агрегатов в коре и гиппокампе уменьшилось более чем в 2 раза. Был произведён подсчёт числа иммунопозитивных клеток на 1мм² ткани. Число микроглии и астроцитов у мышей линии 5xFad значительно превышало показатели дикотипных животных. Однако, терапия ГКП привела к значимому уменьшению плотности клеток микроглии и растущих астроцитов в тканях на ~30% по сравнению с группой 5xFad без лечения.

Таким образом, результатом 4х-месячной терапии ГКП мышей модели БА стало уменьшение воспалительных процессов и значимое сокращение объёмов амилоидных агрегатов в головном мозге животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 23-15-00362 «Изучение механизмов терапевтического действия внеклеточных везикул, полученных из глиальных клеток предшественников человека на модели болезни Альцгеймера»

Источники и литература

- 1) 1. Салихова Д. И., Федюнина И.А, Бухарова Т. Б., Гольдштейн Д. В., Киселев С. Л. Ключевые этапы дифференцировки ИПСК в нейрональные и глиальные клетки // Гены и клетки. 2018. №3.
- 2) 2. Abubakar M. B. et al. Alzheimer's disease: an update and insights into pathophysiology // Frontiers in aging neuroscience. – 2022. – Т. 14. – С. 742408.
- 3) 3. Duncan T., Valenzuela M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy // Stem cell research & therapy. – 2017. – Т. 8. – С. 1-9.