

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИПСК ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

© Ковалев В.А., Южакова Е.А.

Научный руководитель: Миронов Т.И.

Кафедра гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

**Контактная информация:** Южакова Елизавета Андреевна — студентка 2 курса лечебного факультета;

E-mail: ffdmanfeldman@mail.ru

**Ключевые слова:** ИПСК, генетическое репрограммирование, болезнь Гентингтона.

**Актуальность исследования:** Клеточную биологию нейродегенеративных заболеваний было сложно изучать, так как нервные клетки человека являются труднодоступными для исследования. Современные модели на мышах лишь частично воспроизводят клинические особенности человеческих заболеваний. В 2006 году ученые К. Такахаси и С. Яманака разработали технологию получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) и сделали возможной их направленную дифференцировку в специализированные клетки всех тканей организма [1, 3]. Исследование открыло новые перспективы для изучения молекулярно-генетических основ патогенеза нейродегенеративных заболеваний *in vitro* и эффективного скрининга лекарств.

**Цель:** рассмотреть механизм получения и дифференцировки ИПСК для моделирования нейродегенеративных заболеваний на примере болезни Гентингтона.

**Материалы и методы:** литературный обзор современных научно-исследовательских публикаций в текстовых базах данных и системах цитирования PubMed, eLibrary.

**Результаты:** ИПСК — стволовые клетки, полученные из соматических клеток путем репрограммирования до плюрипотентного состояния с помощью набора транскрипционных факторов: Oct-4, Sox2, c-Myc и Klf4. Как правило, источником ИПСК являются фибробласты, которые легко получить с помощью биопсии и культивировать. Культуры фибробластов, взятых у пациентов с болезнью Гентингтона, инфицируют лентивирусными векторами, содержащими в себе гены плюрипотентности [2]. Полученные колонии ИПСК дифференцируют в срединные шипиковые нейроны стриатума. На первых этапах ИПСК дифференцируют в примитивные нейроэпителиальные клетки с помощью белка *poggin* и химических соединений SB431542 и *dorsomorphin* и направляют с использованием *retinogranin* в клетки латерального ганглионарного бугорка, которые являются предшественниками срединных шипиковых нейронов. Полученные нейрональные розетки отделяют от других клеток и наращивают, пассируя с помощью акьютазы, и затем дифференцируют в зрелые нейроны, используя рекомбинантный фактор BDNF. Болезнь Гентингтона характеризуется прогрессирующей атрофией стриатума. Мутация в гене HTT приводит к нарушению кодирования белка хантинтина и накоплению его внутриклеточных включений, что является признаком развития заболевания. Патологические нейроны, дифференцированные из ИПСК, имеют следующие морфологические особенности: характерные амилоидоподобные внутриядерные включения, деформации ядерной оболочки, повышенное содержание лизосом и аутофагосом.

**Выводы:** Технология генетического репрограммирования позволяет из легкодоступных клеток человека получить в лабораторных условиях клетки и ткани, в которых проявляется патологический фенотип. Это позволяет установить механизмы развития заболевания и способы их устранения. В своей работе мы продемонстрировали, как создаются модели с помощью ИПСК на примере б. Гентингтона. Использование ИПСК является перспективным направлением в моделировании нейродегенеративных заболеваний и создании новых методов их клеточной терапии.

### Литература

1. Takahashi Kazutoshi, Yamanaka Shinya, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, 2006.

2. Некрасов Е.Д., Моделирование болезни Гентингтона с помощью индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, 2015
3. Погадаева, М. С. Трансплантации аутологичных стволовых клеток в лечении больных множественной миеломы по данным регистра Оренбургской области / М. С. Погадаева // Forcipe. — 2020. — Т. 3. — № S1. — С. 160–161. — EDN RMWRJU.