

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ИЗУЧЕНИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Людмила ГРАМОВИЧ^{1*}

¹Технический Университет Молдовы, Национальный Центр по Изучению и Тестированию Материалов, FCIM, DMIB, gr. IBM-192, Кишинёв, Республика Молдова

*Автор-корреспондент: Грамович Людмила, gramovici.ludmila@mib.utm.md

Аннотация. В данной статье рассматривается применение наночастиц с целью изоляции, отслеживания и визуализации стволовых клеток, пути трансформации нанотехнологий из 2-D-формата в трехмерный пространственный формат, применение в конкретных областях медицины, а также потенциальные ограничения применения наноматериалов в биологии стволовых клеток. Нанотехнологии открывают стволовым клеткам новый шанс исследования и разработки. Здесь мы рассмотрим некоторые из основных достижений в этой области по сравнению с последними десятками лет, изучим перспективы применения и обсудим проблемы, подходы и рассмотрим как новые технологий улучшают применения нанотехнологии в стволовых клетках.

Ключевые слова: стволовые клетки, нанотехнология, меченные наночастицы, регенеративная медицина. SPIO.

Введение

Развитие нанотехнологий позволяет внести новые методы в регенеративную медицину, не исключение эффективные методики по улучшению состояния или восстановления поврежденных тканей [1]. Стволовые клетки рассматриваются в качестве исключительного биологического материала для восстановления поврежденных тканей в человеческом организме. Установлено, что адгезия, рост и дифференцировка стволовых клеток с большой вероятностью определяются и контролируются окружающей их микросредой, включающей физические и химические факторы [2]. Данные факторы включают «нанотопографию» сложного по структуре внеклеточного матрикса — каркаса, формирующего архитектуру тканей человеческого организма. Из стволовых клеток в период внутриутробного развития формируются все внутренние органы, сосуды, кожа, все остальные ткани. Так как процесс дифференциации клеток происходит до рождения, наибольшее количество стволовых клеток содержит именно развивающийся организм, а к моменту появления на свет больше всего стволовых клеток сохраняется в пуповинной крови, ткани пуповины и плаценте [3].

Стволовые клетки и регенеративная медицина — это новая биомедицинская область в последние годы, имеющая значительное клиническое значение, которая способствует заживлению ран организма и может быть использована в лечении заболеваний путем трансплантации стволовых клеток, дифференцировки и регенерации тканей. Развитие нанотехнологий предоставила доступ для понимания клеточной терапии в естественных условиях, имитирующих сред внеклеточного матрикса в культуре, открытию больших возможностей для обеспечения новых перспектив исследований стволовых клеток. Нанотехнология несет в себе инновации динамических трехмерных нанокружаний или наноскафолдов с узорчатыми наноморфологиями и различными биоактивными молекулярными субстратами для сохранения, пролиферации и дифференцировки стволовых клеток, необходимых для развития тканевой инженерии. Новые методы регенеративной медицины сочетают различные биоматериалы каркасов со стволовыми клетками для получения биологических имплантатов или заменителей, которые могут восстанавливать и в конечном итоге улучшать функции тканей [4].

Отслеживание движения стволовых клеток

Одно из основных применений нанотехнологии в области исследований стволовых клеток включает отслеживание движения стволовых клеток, которые были трансплантированы в организм, для улучшенной доставки стволовых клеток и нацеливание их на исследуемый объект.

Терапия стволовыми клетками — это использование стволовых клеток для лечения или предотвращения болезней. Стволовые клетки очень перспективны для лечения многих истощающие болезни из-за их большой потенциальной способности регенерировать или стимулировать регенерацию больной ткани человека. В настоящее время проводятся клинические испытания по изучению использования стволовой клетки для лечения нескольких заболеваний, включая болезнь Крона, диабет, дефекты костей, инфаркт миокарда, инсульт, и др. Несмотря на свой потенциал, терапия стволовыми клетками ограничена значительными рисками злокачественной трансформации пересаженных клеток.

Механизм, с помощью которого наночастицы (НЧ) могут обеспечивать подходящую среду для стволовых клеток, заключается в том, чтобы служить переносчиками или носителями для биологически активных молекул, таких как адгезия и рост [5]. Один важный аспект терапии стволовыми клетками заключается в выявлении перевиваемых клеток, способных выжить, интегрироваться с тканью хозяина и предпринять желаемые клеточные дифференциации. Чтобы ответить на эти вопросы, неинвазивная клеточная визуализация в настоящее время является очень активной областью клинических исследований. Клинические технологии визуализации, такие как оптические, фотоакустические, магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновская компьютерная томография и обычная рентгенография (радиоизотопная визуализация) используются для этой цели. Визуализация стволовых клеток с использованием этих технологий обычно включают маркировку клеток - зонд или контрастное вещество, позволяющее их различать из клеток-хозяев. По сравнению с массовыми аналогами, наночастицы обладают несколькими уникальными свойствами, такие как отношение поверхности к объему (S/V), высокая поверхностная энергия, отличительное механическое, тепловое, электрическое, магнитное, и оптическое поведение. Кроме того, наночастицы могут быть изготовлены желаемых размеров, форм, составов и свойств. Более того, с помощью комбинированных методологий из биоорганической /биоинорганической химии и химии поверхности, многофункционализированные наночастицы могут быть достигнуты. Эти преимущества дают сильный сигнал, предлагают прямую и прозрачную маркировку клеток и позволяют неинвазивно *in vivo* сканирование. До настоящего времени, НЧ, включая квантовые точки (КТ), магнитные наночастицы (МНЧ) и другие, могут быть использованы в визуализации и отслеживанию стволовых клеток.

Стволовые клетки экспрессируют уникальные биомаркеры, которые можно использовать для выделения и очистки этих клеток. Магнитные наночастицы, включая суперпарамагнитный оксид железа (SPIO) - один из наиболее перспективных материалов для исследования стволовых клеток, потому что они могут быть легко синтезированы в большие количества, используя относительно простые методы, наиболее используются для выделения стволовых клеток. [6,7] Для выделения стволовых клеток с помощью магнитных наночастиц, стволовые клетки сначала необходимо пометить наночастицами. Клетки могут быть помечены либо путем прикрепления магнитных наночастиц к поверхности клетки, либо путем интернализации наночастиц. Меченые наночастицы затем можно выделить с помощью комбинации проточной цитометрии и магнитной сепарации.

Нанотехнология и стволовые клетки в лечении заболеваний

Трансдифференцирующий потенциал стволовых клеток варьируется в зависимости от источника, и в соответствии с этим меняются и регенеративные применения. Достижения в области редактирования генов и технологии тканевой инженерии подтвердили ремоделирование *ex vivo* стволовых клеток, выращенных в 3D органоиды и тканевые структуры для индивидуального применения. В статье [8] описаны самые последние достижения в области трансплантации и технологии тканевой инженерии ESC, TSPSC, MSC, UCSC, BMSC и iPSC в регенеративной медицине. Кроме того, обсуждается регенеративное применение стволовых клеток в охране дикой природы.

Нейродегенеративные расстройства характеризуются прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов в результате дегенерации отдельных нейронов центральной нервной системы (ЦНС). Нет определенного лечение этих расстройств, а доступные в настоящее время лекарства только замедляют прогрессирование болезни. Лечение стволовыми клетками открывает большие возможности для лечения нейродегенеративного расстройства. Однако некоторые важные проблемы, связанные с терапией стволовыми клетками, в том числе их онкогенность, жизнеспособность, небезопасность, метастазы, неконтролируемая дифференцировка и возможный иммунный ответ ограничивают их применение в клинических шкалах. Для решения этих проблем комбинация терапии стволовыми клетками с помощью нанотехнологий могут быть решением. Нанотехнологии обладают потенциалом улучшения терапии стволовыми клетками, предоставляя идеальные субстраты для крупномасштабной пролиферации стволовых клеток. Применение наноматериалов в культуре стволовых клеток также будет полезен для модуляции дифференцировки стволовых клеток с использованием наномедицины. Нанодоставка функциональных соединений может повысить эффективность нейронной терапии стволовыми клетками и развитием нанотехнологий для точного и длительного процесса визуализации цикла стволовых клеток. Однако эти новые методы необходимо изучить, чтобы оптимизировать их эффективность при лечении неврологических заболеваний [9].

В обзоре из ссылки [10] описаны самые последние достижения в области трансплантации и технологии тканевой инженерии ESC, TSPSC, MSC, UCSC, BMSC и iPSC в регенеративной медицине. Кроме того, авторами в этом обзоре также обсуждается регенеративное применение стволовых клеток в охране дикой природы.

Выводы.

В настоящее время проводятся тысячи клинических исследований с использованием стволовых клеток. Успех многих этих исследований зависит от доступности технологий, способных изолировать, отслеживать, нацеливать, доставлять и регулировать стволовые клетки. Эти клетки должны быть помечены, отображены и отслежены для получения эффективных свойств стволовых клеток, в которых нанотехнологии могут играть ключевую роль [11]. Современные методы отслеживания и визуализации страдают от возможной потери сигнала. Нанотехнологии также помогли регулировать дифференцировку стволовых клеток, действуя как каркас, который может обеспечить временные трехмерные матрицы для стволовых клеток, чтобы получать сигналы от них и направлять их формирование [12]. Эти наноразмерные оболочки могут действовать как матричная опора, системы доставки биомолекул и отслеживающие агенты, таким образом, служа множеству целей в терапии стволовых клеток. Однако эти технологии далеки от совершенства. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить, как стволовые клетки взаимодействуют с различными структурами каркаса. Эта информация может помочь создать идеальные наноразмерные композиты для конкретной целевой раковой клетки. [13, 14] Терапия стволовыми клетками и нанотехнологии - бурно развивающиеся области в онкологии. Обе стратегии не полностью раскрыли свой потенциал.

Нанотехнологии играют важную роль в расширении наших текущих знаний о стволовых клетках и помогают разрабатывать более целенаправленную и высокоэффективную противоопухолевую терапию.

Благодарность. Отдельное спасибо dr., conf. Eduard Monaico за поддержку и предоставленную возможность проявить себя, а также за неотъемлемую помощь в ходе написания работы. Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования, культуры и исследований Республики Молдова № 20.80009.5007.20.

Литература

1. GUPTA, P.K., DHARANIVASAN, G., MISRA, R., GUPTA, S., VERMA, R.S. Nanomedicine in Cancer Stem Cell Therapy. In: *NanoBioMedicine. Current Advances in Nanotechnology and Medicine*. Saxena S., Khurana S. (eds) NanoBioMedicine. Springer, Singapore. 2020, pp. 67 – 105.
2. MAHLA, R.S. Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. In: *International Journal of Cell Biology*, 2016, 6940283.
3. ALLAN, D.S. Using umbilical cord blood for regenerative therapy: Proof or promise? In: *Stem Cells*, 2020, 38(5), pp. 590-595
4. WEI, M., LI, S., LE, W. Nanomaterials modulate stem cell differentiation: biological interaction and underlying mechanisms. In: *J Nanobiotechnol*, 2017, 15, 75.
5. ACCOMASSO, L., GALLINA, C., TURINETTO, V., GIACHINO, C. Stem Cell Tracking with Nanoparticles for Regenerative Medicine Purposes: An Overview. In: *Stem Cells International*, 2016, 2016, 7920358.
6. A.Van de Walle, J.E.Perez, A.Abou-Hassan, M.Hémadi, N.Luciani, C.Wilhelm. Magnetic nanoparticles in regenerative medicine: what of their fate and impact in stem cells? - <https://doi.org/10.1016/j.mtnano.2020.100084>
7. Wang, Z., Ruan, J. & Cui, D. Advances and Prospect of Nanotechnology in Stem Cells. *Nanoscale Res Lett* 4, 593 (2009). <https://doi.org/10.1007/s11671-009-9292->
8. Xu Zhou, Long Yuan, Chengzhou Wu, Cheng chen,d Gaoxing Luo, Jun Deng, Zhengwei Mao. Recent review of the effect of nanomaterials on stem cells - DOI: 10.1039/c8ra02424c
9. Ranjeet Singh Mahla, "Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics", *International Journal of Cell Biology*, vol. 2016, Article ID 6940283, 24 pages, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6940283>
10. Asgari, V., Landarani-Isfahani, A., Salehi, H. *et al.* The Story of Nanoparticles in Differentiation of Stem Cells into Neural Cells. *Neurochem Res* 44, 2695–2707 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02900-7>
11. Ranjeet Singh Mahla, "Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics", *International Journal of Cell Biology*, vol. 2016, Article ID 6940283, 24 pages, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6940283>
12. Recent review of the effect of nanomaterials on stem cells - DOI: 10.1039/c8ra02424c
13. Saeed Farzamfar, Niloofar Nazeri, Majid Salehi, Alireza Valizadeh, Sayed Mahdi Marashi, Gholamreza Savari Kouzehkonan, Hossein Ghanbari. Will Nanotechnology Bring New Hope for Stem Cell Therapy? - DOI: 10.1159/000500517
14. TABASSUM, N., VERMA, V., KUMAR, M. *et al.* Nanomedicine in cancer stem cell therapy: from fringe to forefront. In: *Cell Tissue Res*, 2018, 374, pp. 427–438. In: *NanoBioMedicine*. - <https://doi.org/10.1007/978-981-32-9898-9>