

Проблеми і перспективи регенеративної медицини

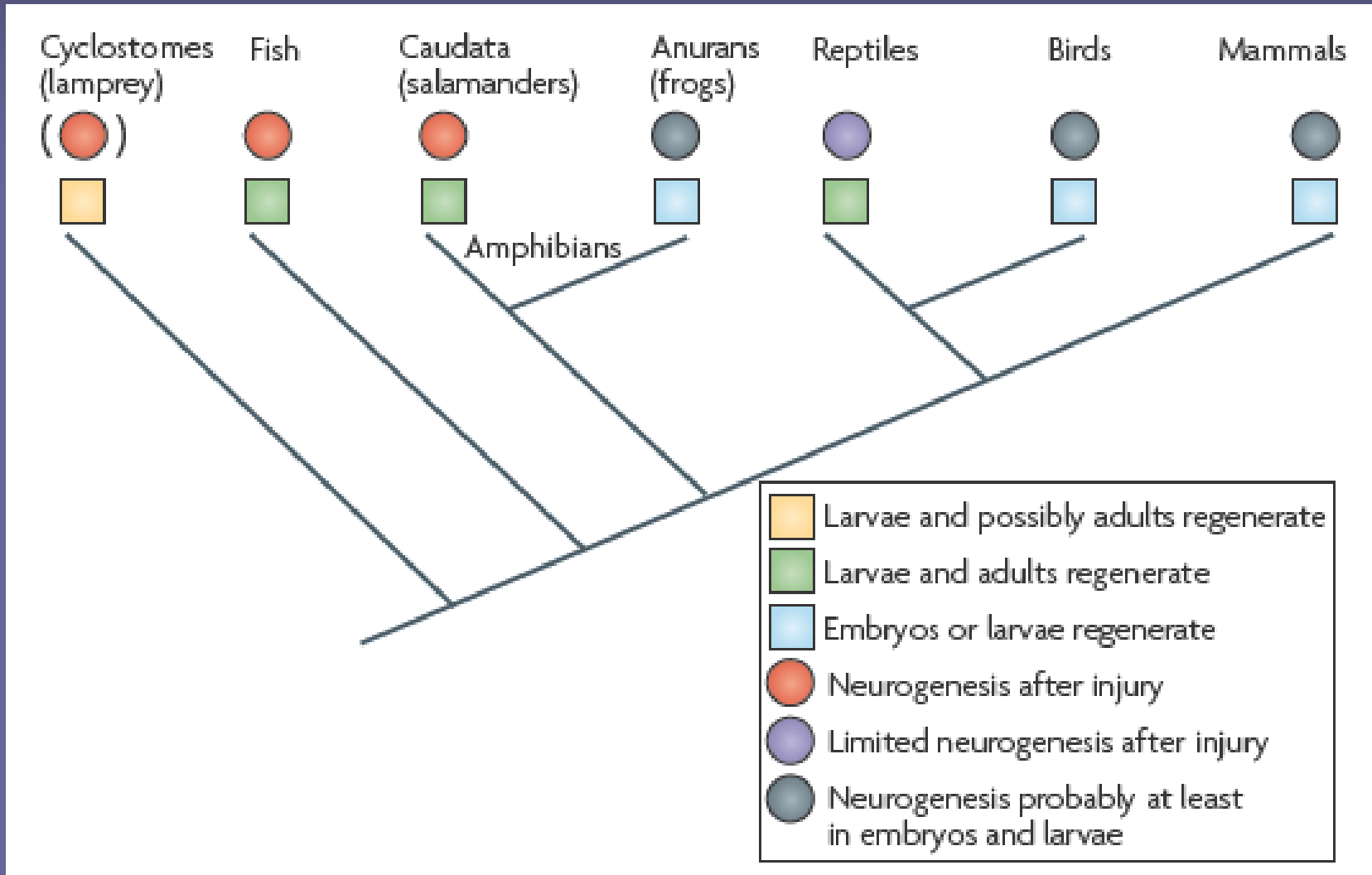
Г.М. Бутенко

директор Інституту

академік НАМН України,

чл.-кор. НАН України та РАМН

Регенерація в різних таксономічних групах



Фізіологічна регенерація тканин

Нервові клітини < кардіоміоцити < нирки < печінка < епітелій шкіри < епітелій ШКТ < клітини крові та імунної системи

Джерела відновлення

Тканинні стовбурові клітини і клітини-попередники дорослого організму



Репарація-протезування



Ауторегенерація



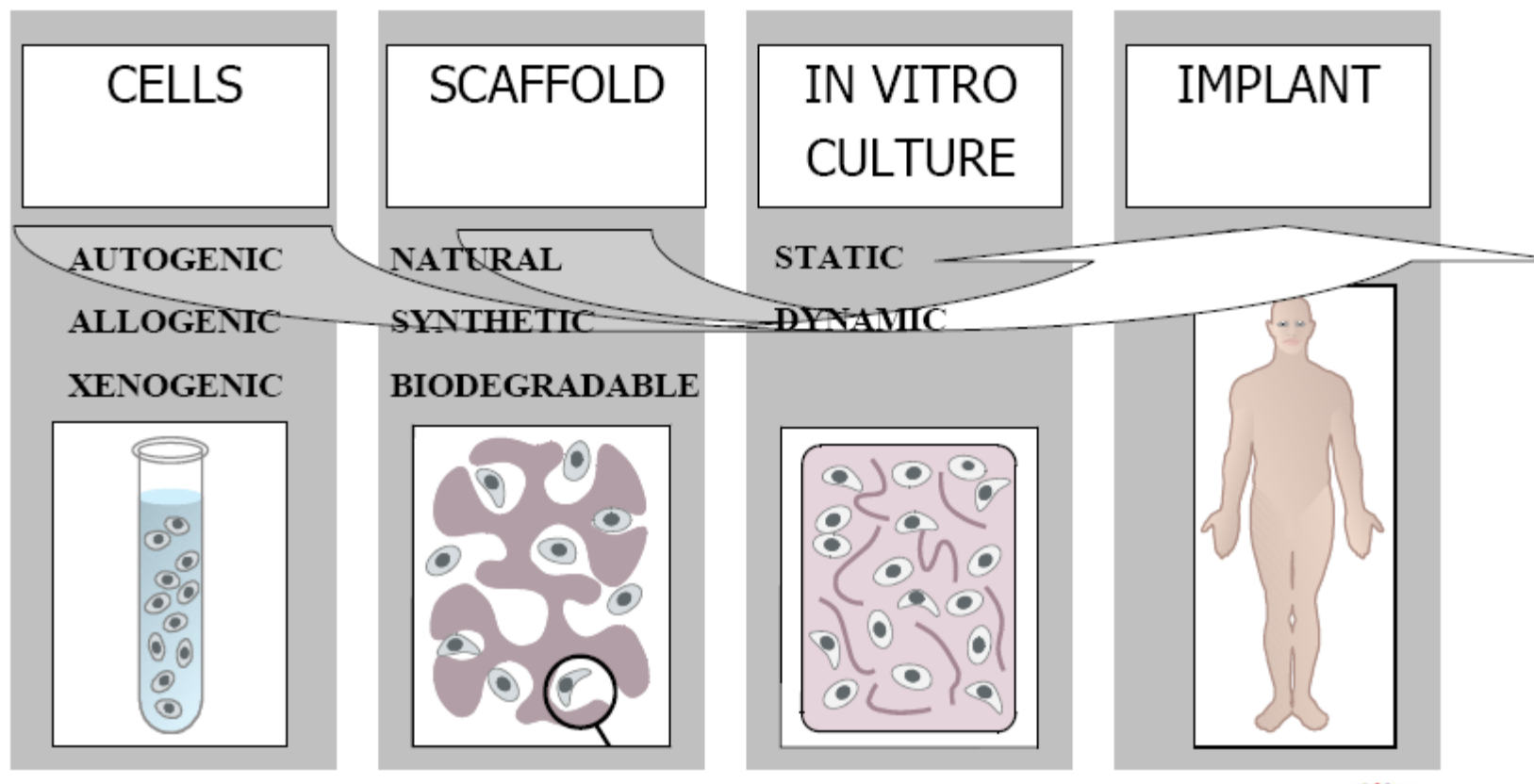
Регенеративна медицина



Regenerative Medicine

future
medicine
www.futuremedicine.com

Regenerative Medicine Paradigm



Стовбурові клітини -

недиференційовані клітини,
здатні до тривалого
самопідтримання своєї популяції
без трансформації та здатні до
переходу в диференціювання
при отриманні відповідного
сигналу



Класифікація стовбурових клітин

За походженням

■ Ембріональні

*(внутрішня клітинна маса
бластоцисти)*

■ Фетальні

*(тканини абортіваних плодів, кордова
кров, пуповина)*

■ Дорослого організму

*(кістковий мозок, жирова тканина,
кров, сателітні клітини м'язів,
нейрогенні, епідермальні тощо)*

За потенціалом диференціації

Тотіпотентні

Плюрипотентні

Мультипотентні

Олігопотентні

Аутологічні / алогенні

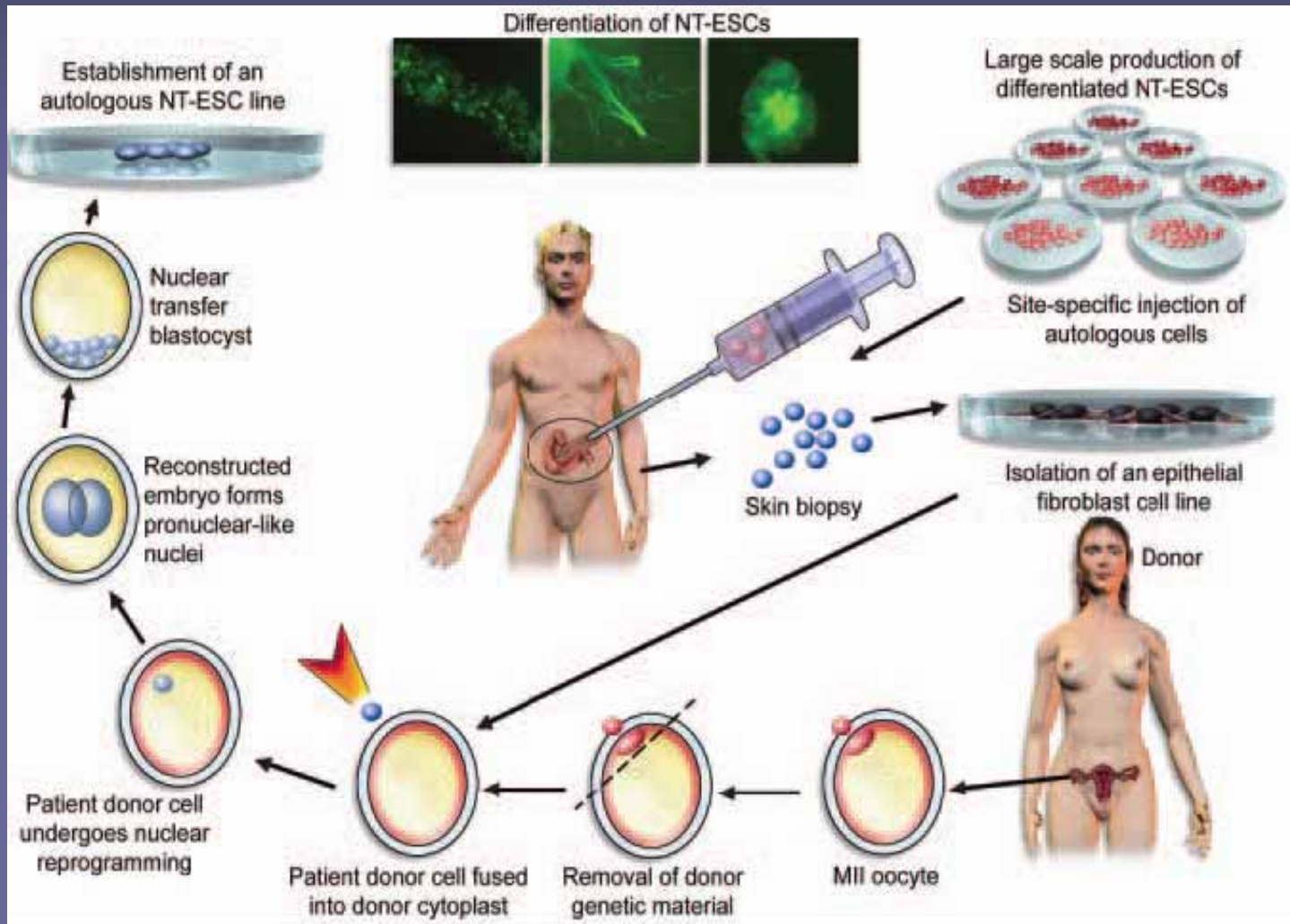


Стовбурові клітини дорослого організму

- кістковий мозок
- периферична кров
- жирова тканина
- пульпа зуба
- лімб рогівки
- волосяний фолікул
- міокард
- печінка
- субвентрикулярна зона, нюхові цибулини
- кордова кров
- плацента
- амніотична рідина
- іPS клітини
- терапевтичне клонування



Трансфекція ядер соматичних клітин для терапевтичного клонування



Using Therapeutic Cloning to Fight Human Disease: A Conundrum or Reality? Vanessa J. Hall, Petra Stojkovic and Miodrag Stojkovic
Stem Cells 2006;24;1628-1637



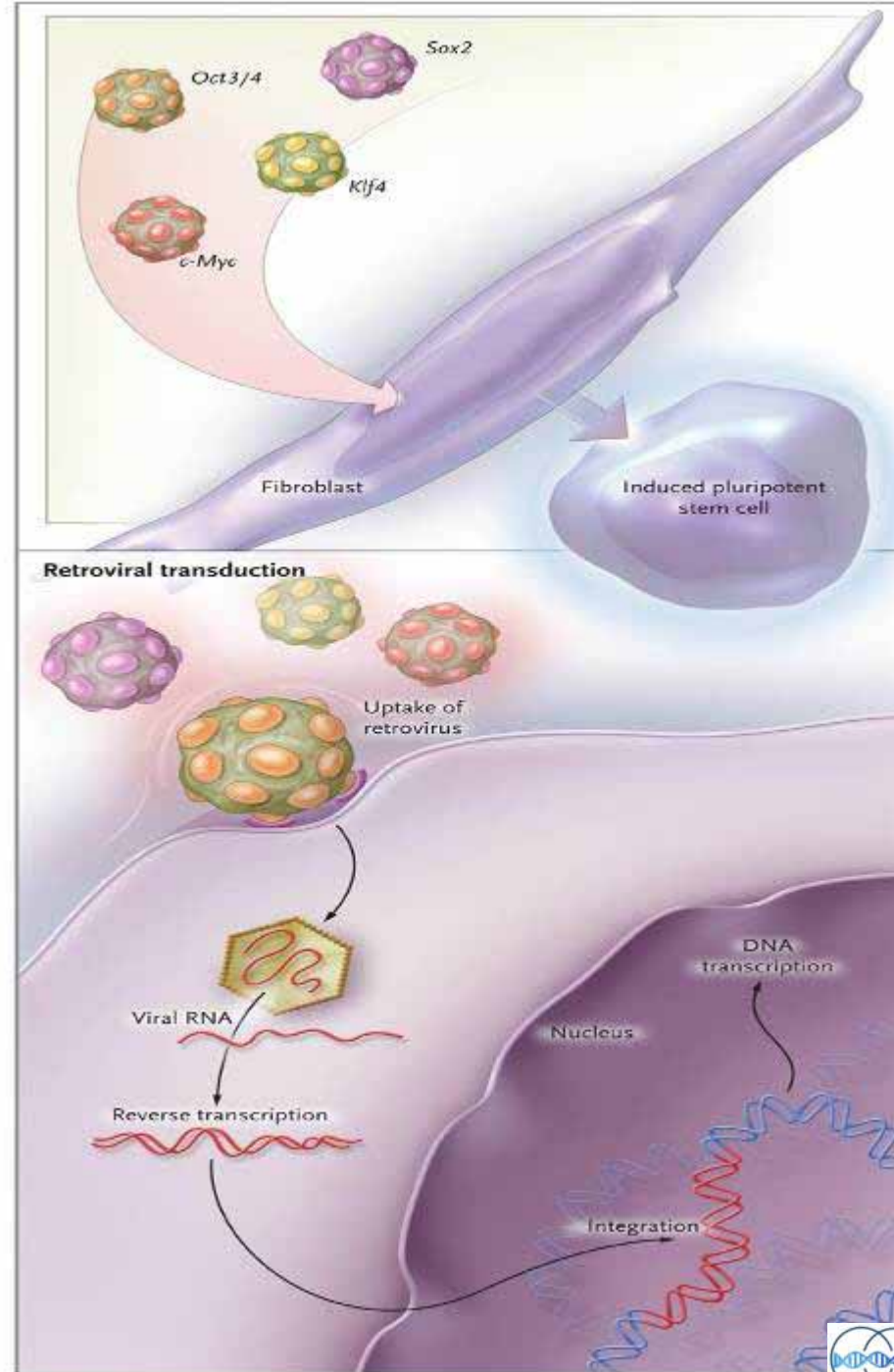
Індукована плюрипотентність (iPS)

транскрипційні фактори
Oct3, Sox2, c-Myc, Klf4

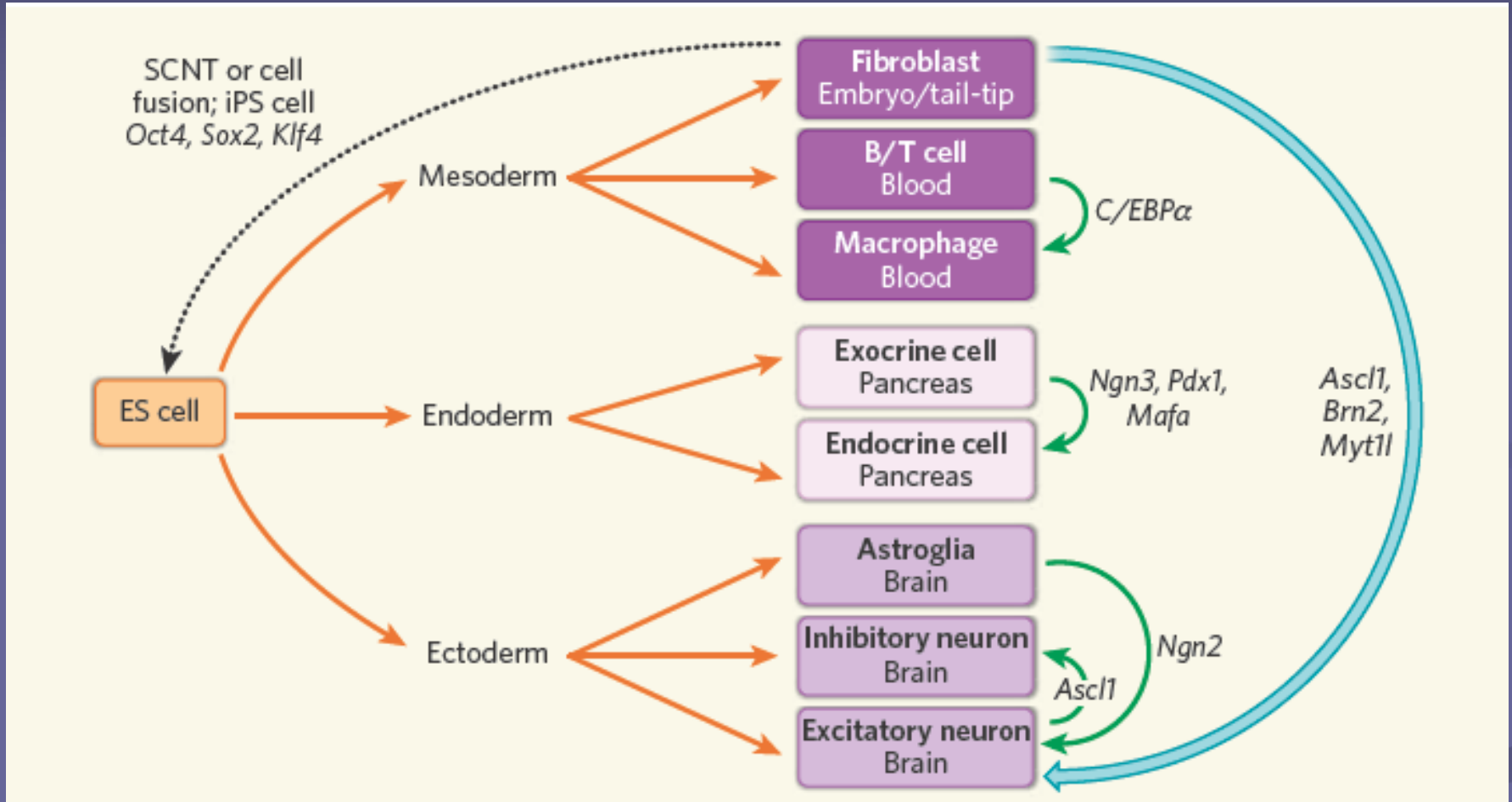
- стохастичність інтеграції
- "пам'ять" про походження клітини
- розробка методів безвірусного переносу



Shinya Yamanaka
Kyoto University



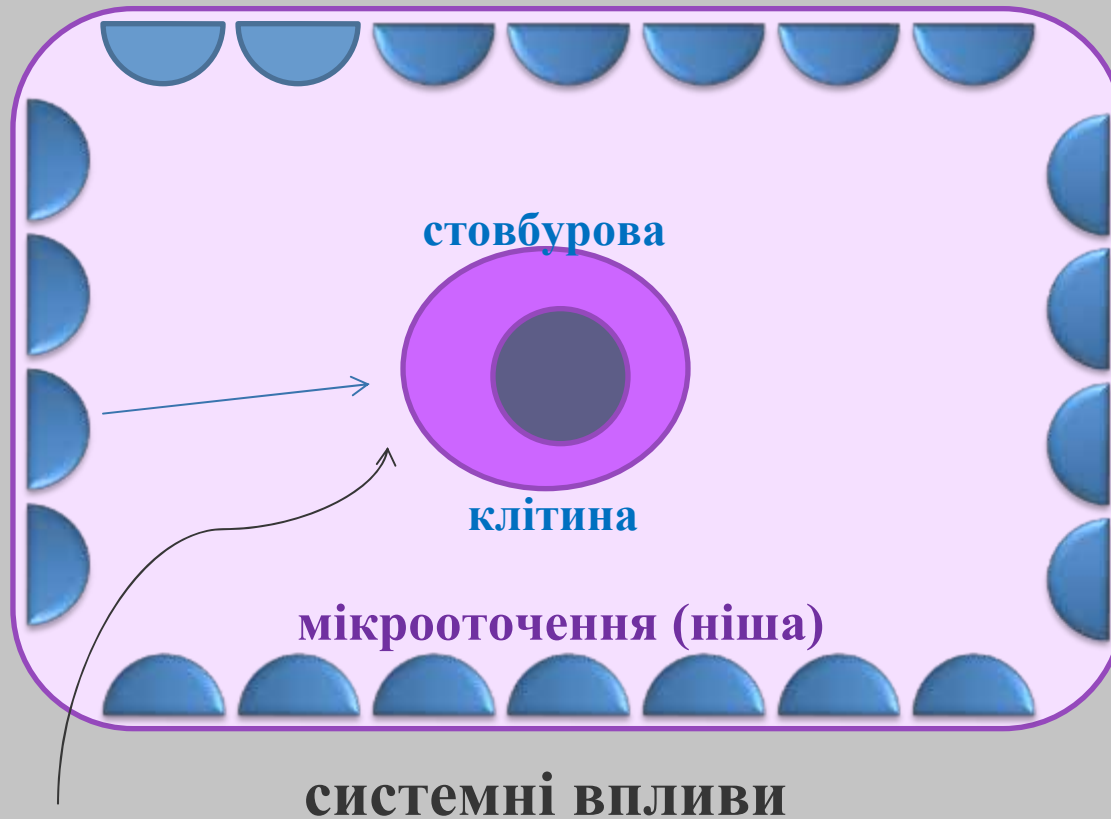
Трансдиференціювання клітин



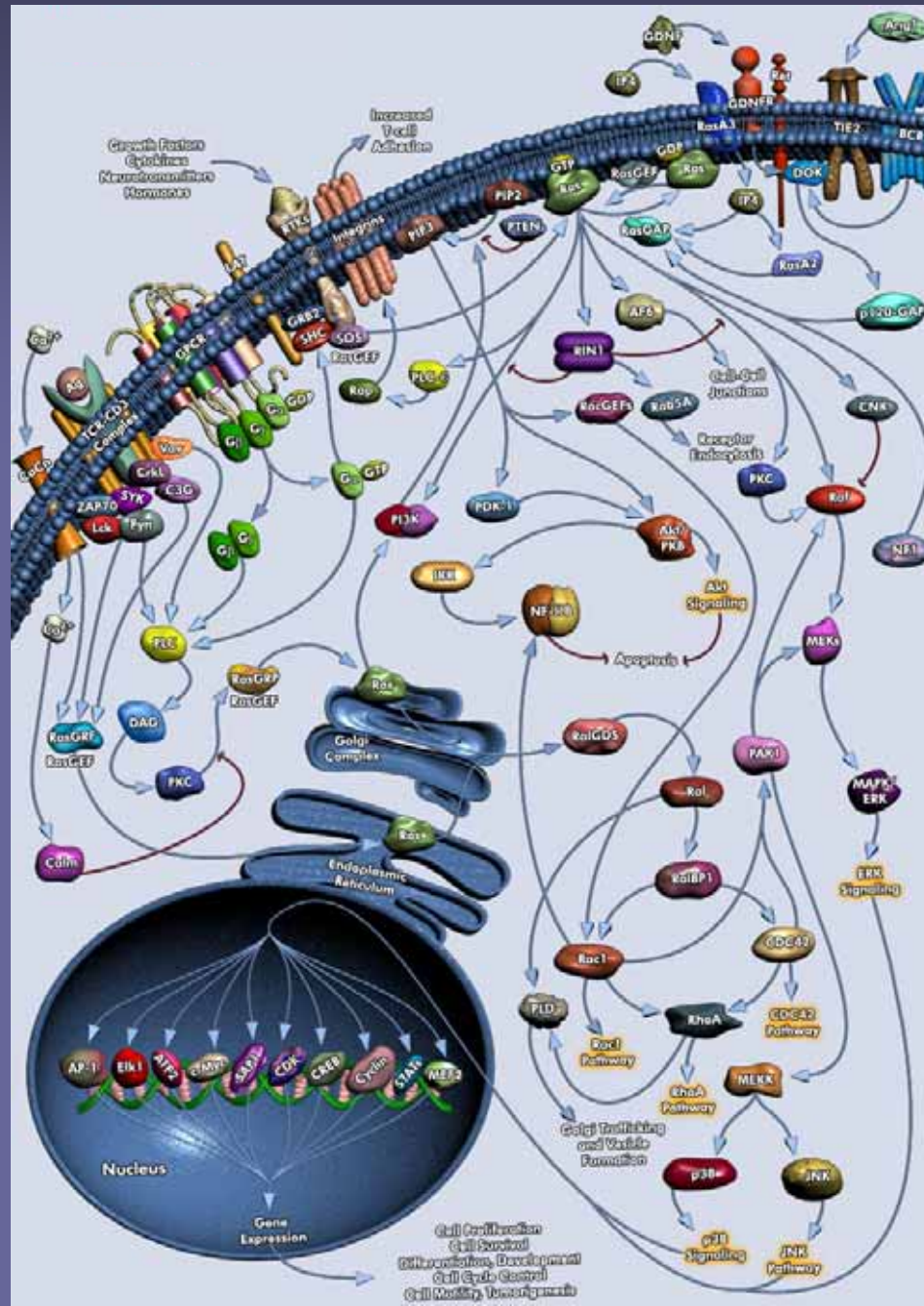
Cory R. Nicholas and Arnold R. Kriegstein Cell reprogramming gets direct / NATURE | Vol 463 | 25 February 2010



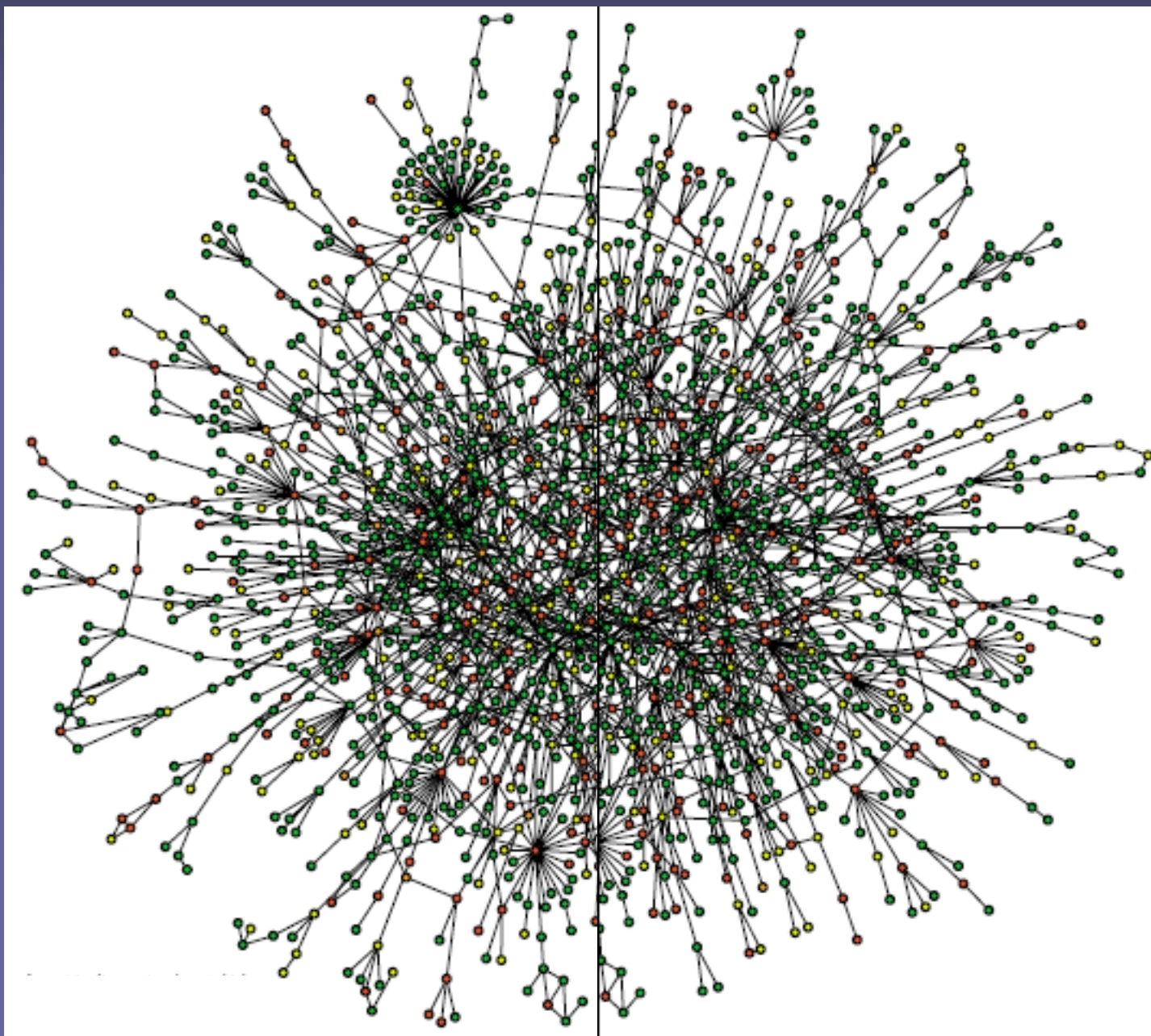
Регуляція стовбурових клітин в організмі



Внутрішньоклітинні сигнальні механізми



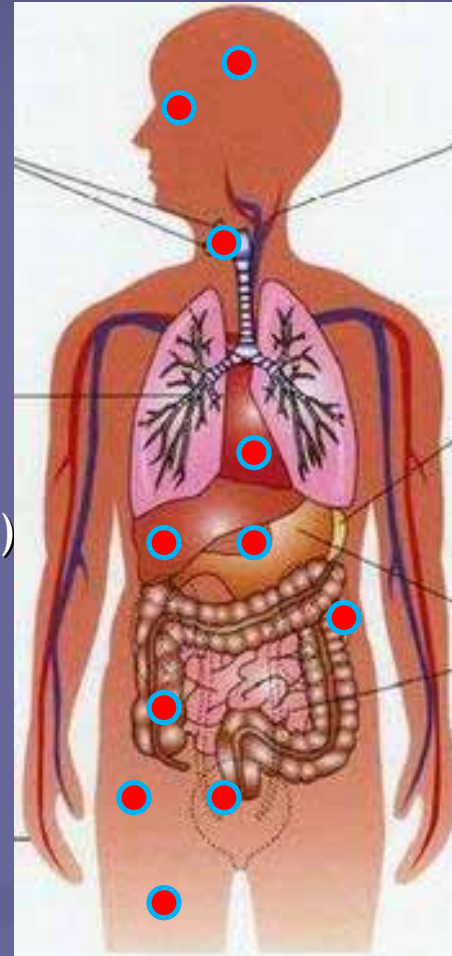
Внутрішньоклітинні сигнальні механізми



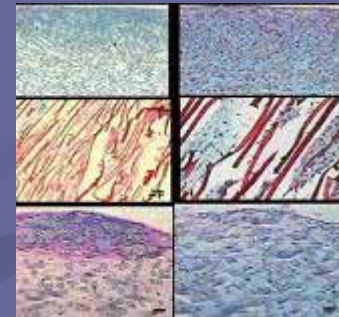


Перспективи терапевтичного застосування стовбурових клітин

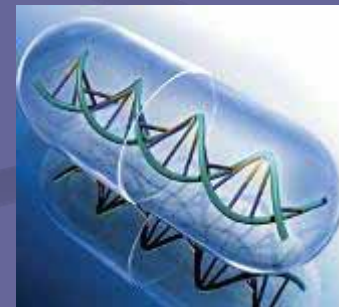
- Гематологія (лейкози, анемії)
- Неврологія (інсульти, дегенеративні процеси)
- Кардіологія (ІХС, кардіоміопатії)
- Ендокринологія (діабет)
- Ортопедія і травматологія (травми, дегенерація хряща)
- Клінічна імунологія (імунодефіцити)
- Гастроентерологія (цирози, хвороба Крона)
- Комбустіологія і пластична хірургія (опіки, моделювання тканин)
- Онкологія



тестування ліків

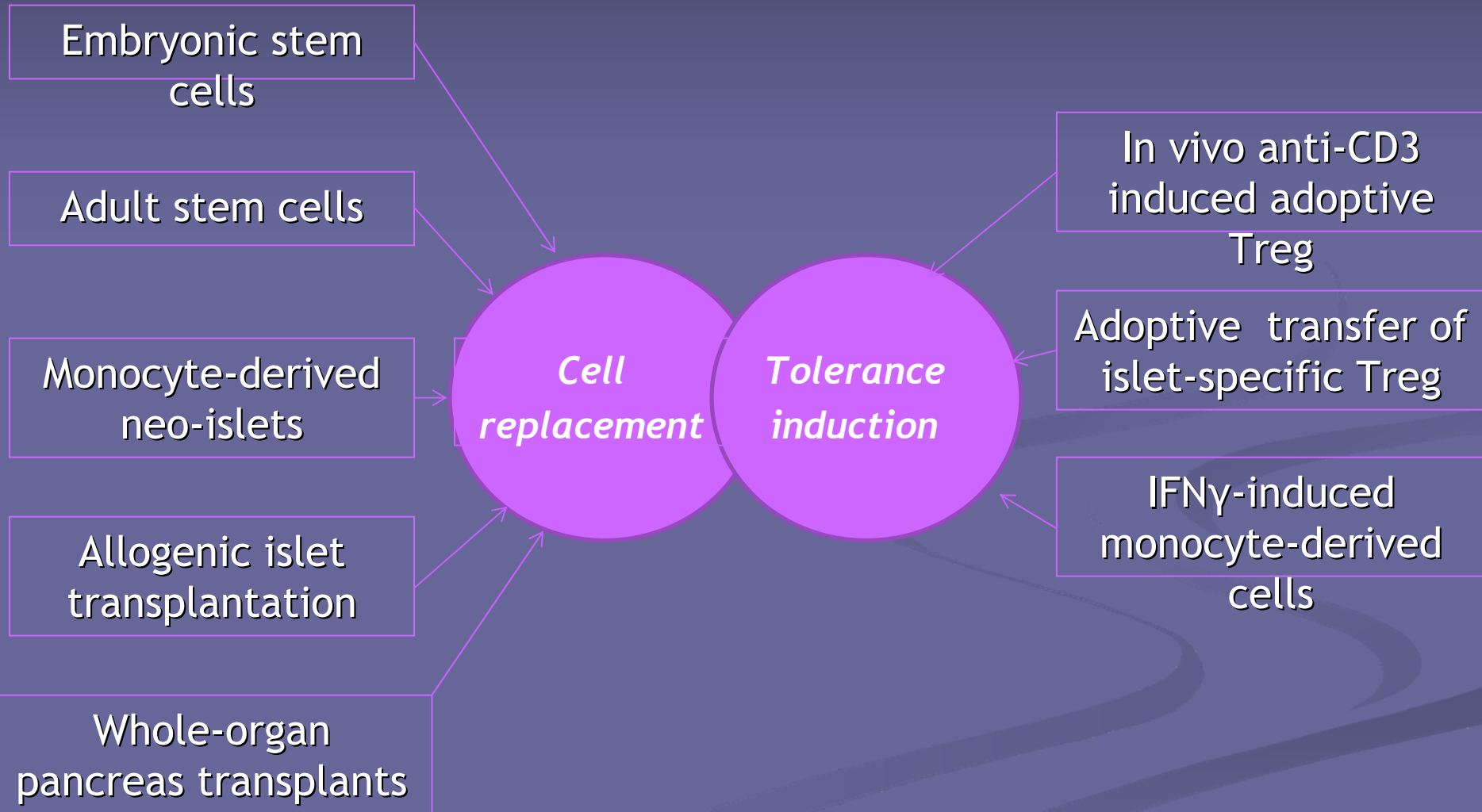


тканинна інженерія

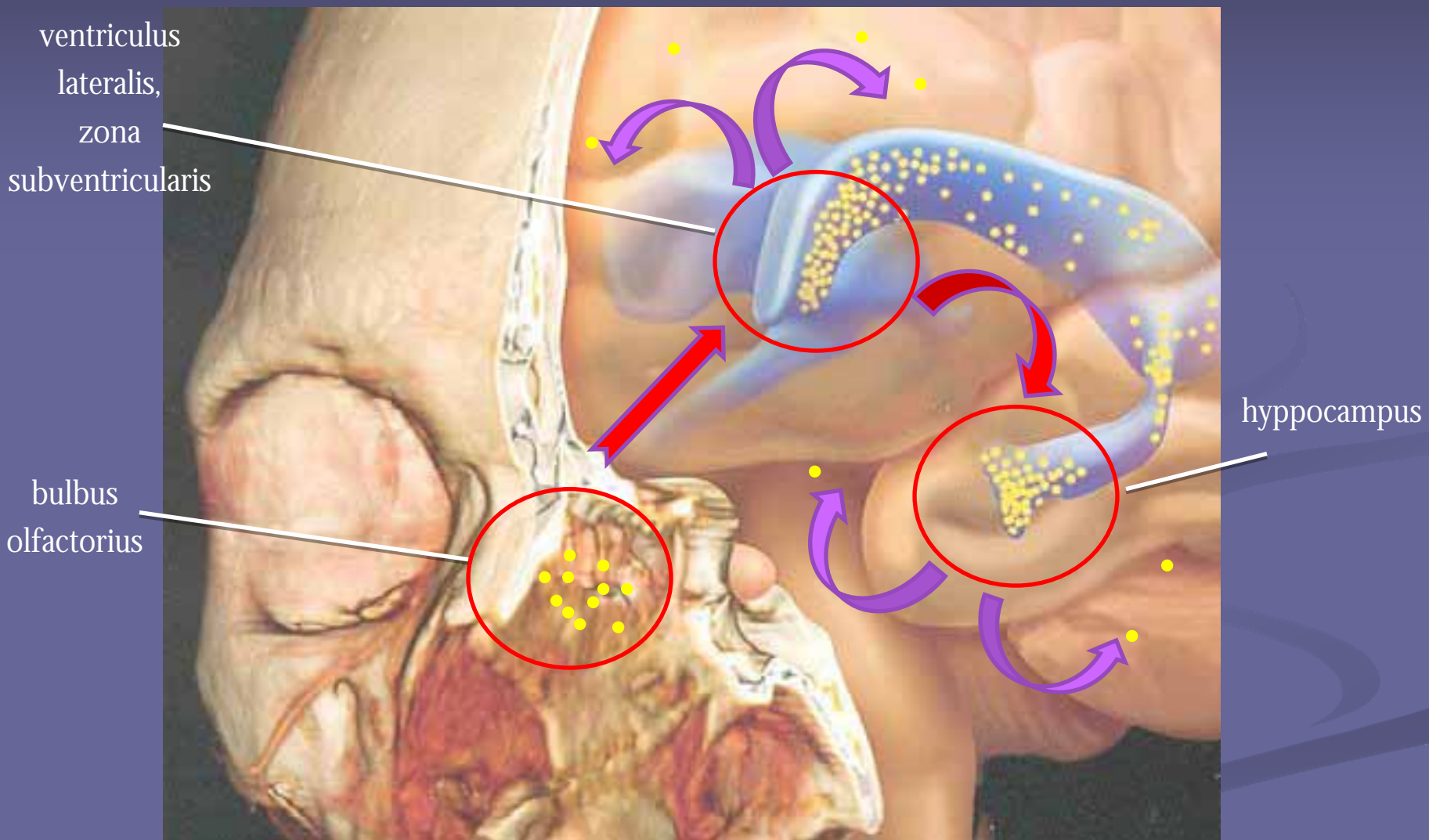


генна терапія

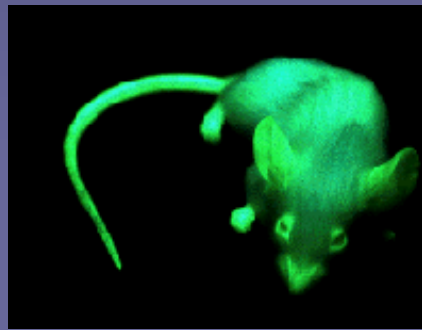
Стратегія клітинної терапії цукрового діабету I типу



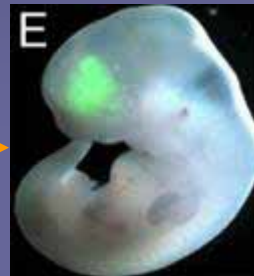
Локалізація та міграція нейральних стовбурових клітин



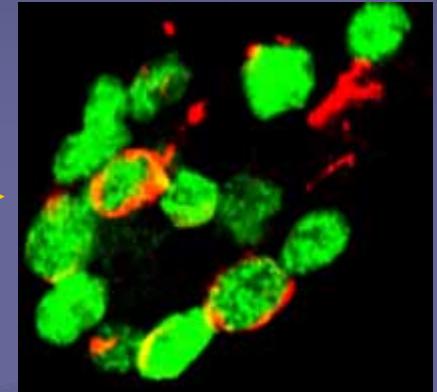
Оцінка регенераторного потенціалу фетальних нейральних СК на моделі ішемії головного мозку



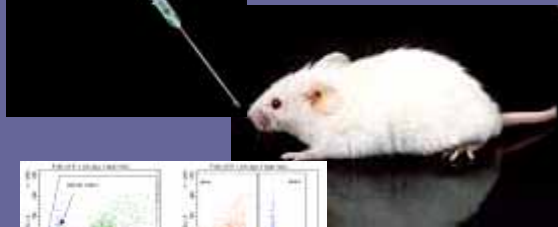
GFP-миша



GFP-E13



GFP-E13
нейральні клітини



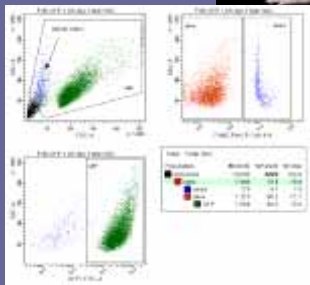
Ін'єкція GFP
клітин
1-ий день

7 доба

14 доба

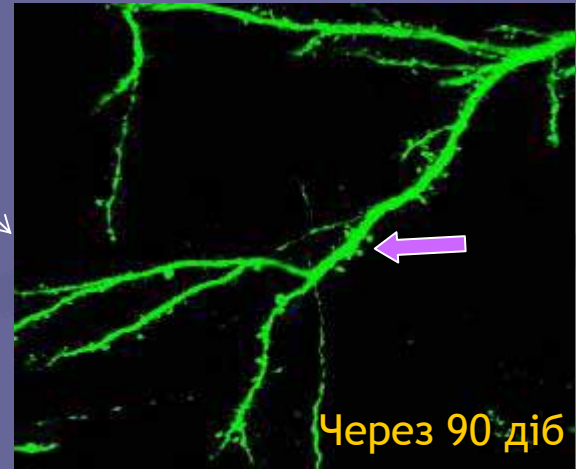
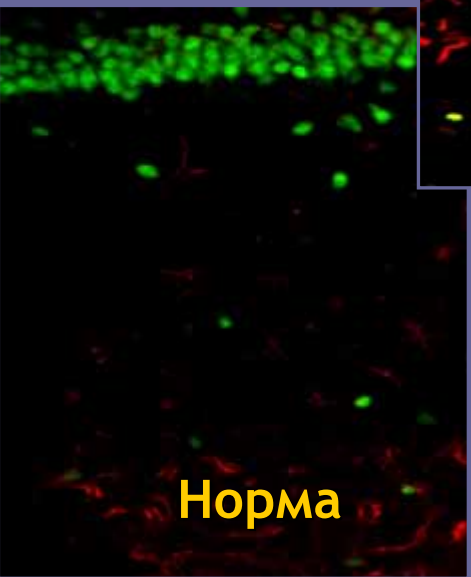
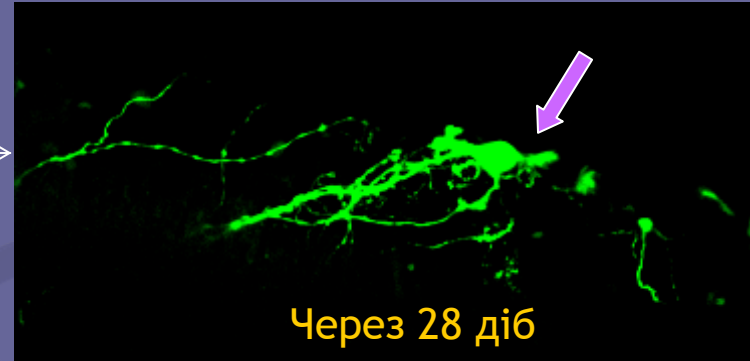
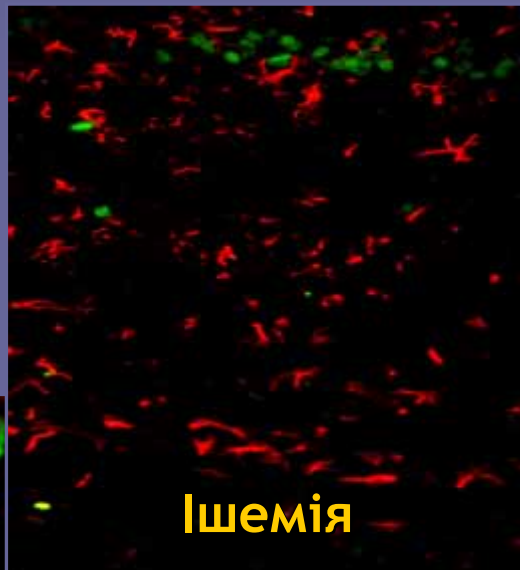
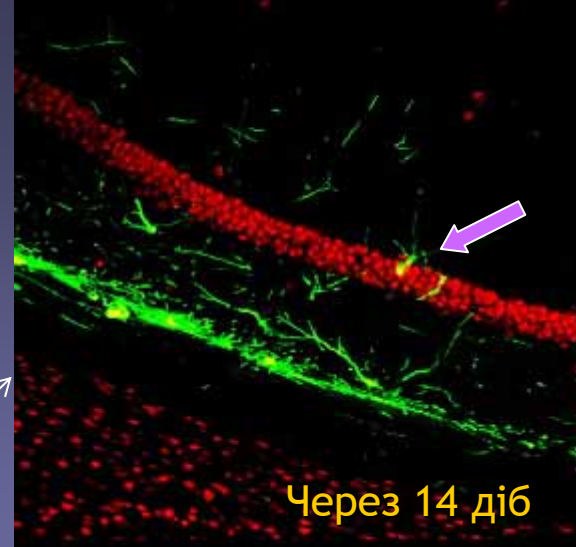
30 доба

90 доба

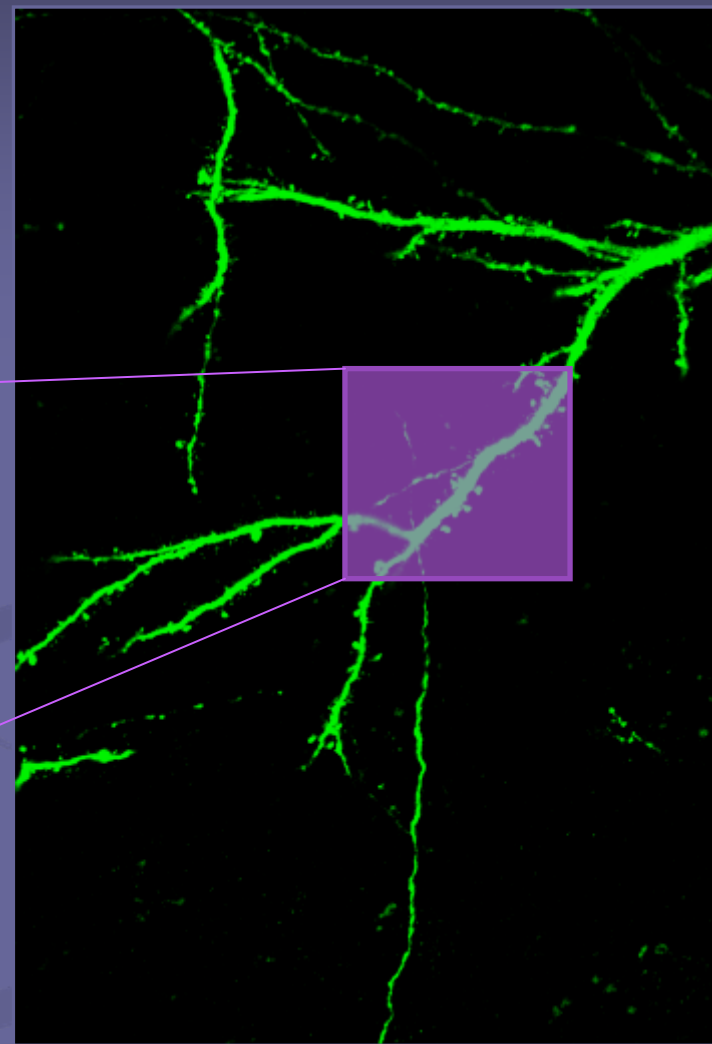
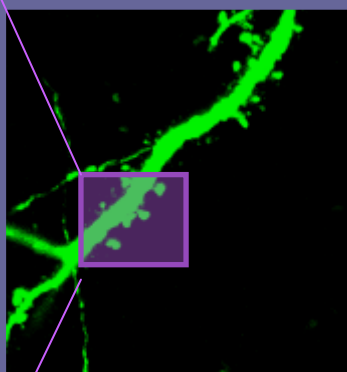
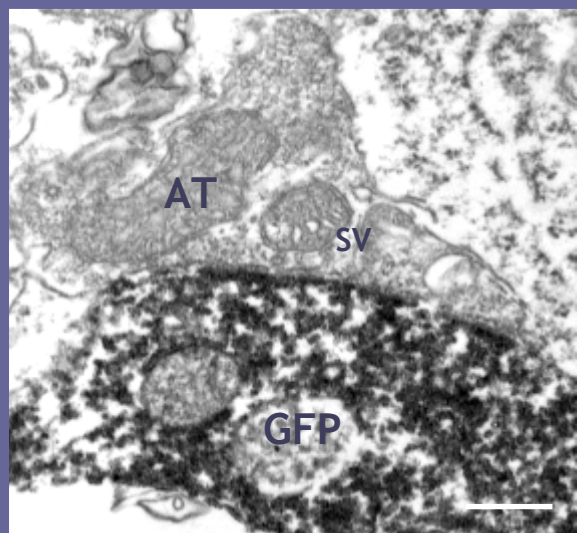
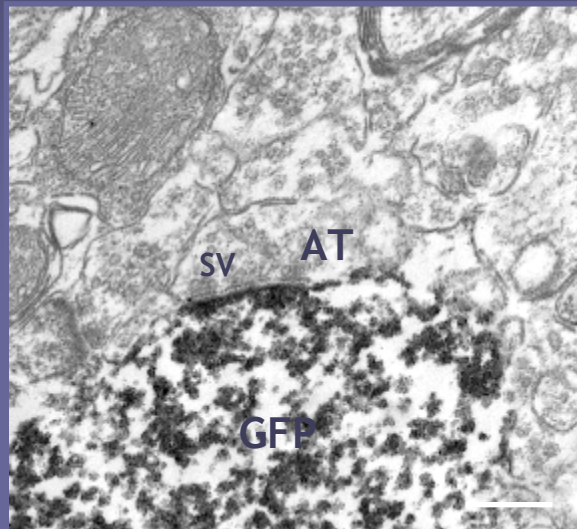


Імуногістохімія: GFP, GFAP, Iba1, NeuN, nestin

Міграція і диференціювання трансплантованих нейрогенних ствобурових клітин при церебральній ішемії



Синаптичні контакти між клітинами донора і реципієнта



Клітинні технології в неврології

- гострі пошкодження (головний, спинний мозок, нервові волокна)
- хронічні пошкодження
 - ішемія
 - хвороба Паркінсона
 - хвороба Альцгеймера
 - хвороба Гентінгтона
 - розсіяний склероз
 - тестування ліків *in vitro*



Клітинні технології в вертебрології лікування гриж міжхребцевих дисків



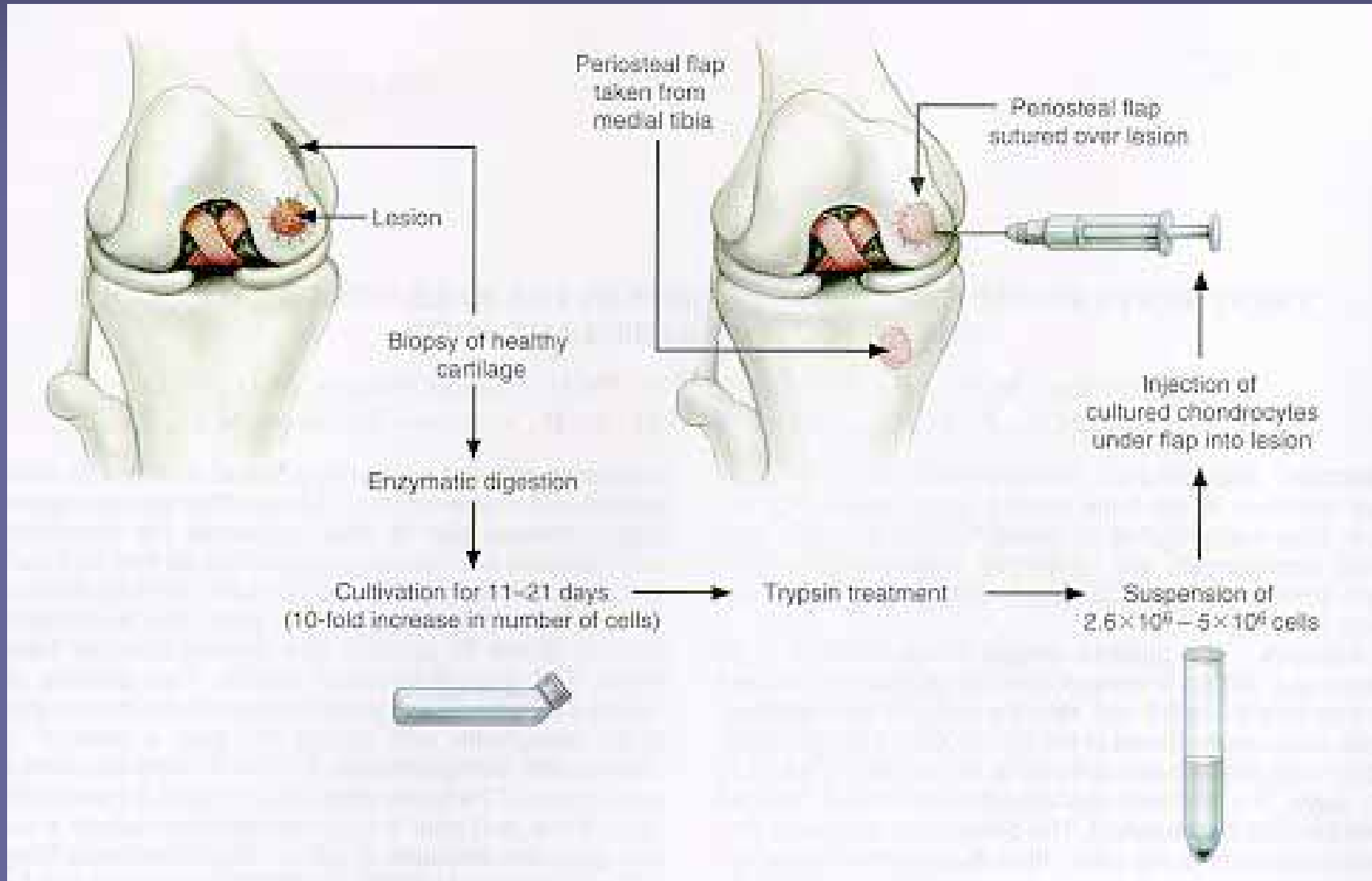
до
лікування



через 60
міс.



Клітинна терапія пошкоджень хряща



Клітинні технології в кардіології

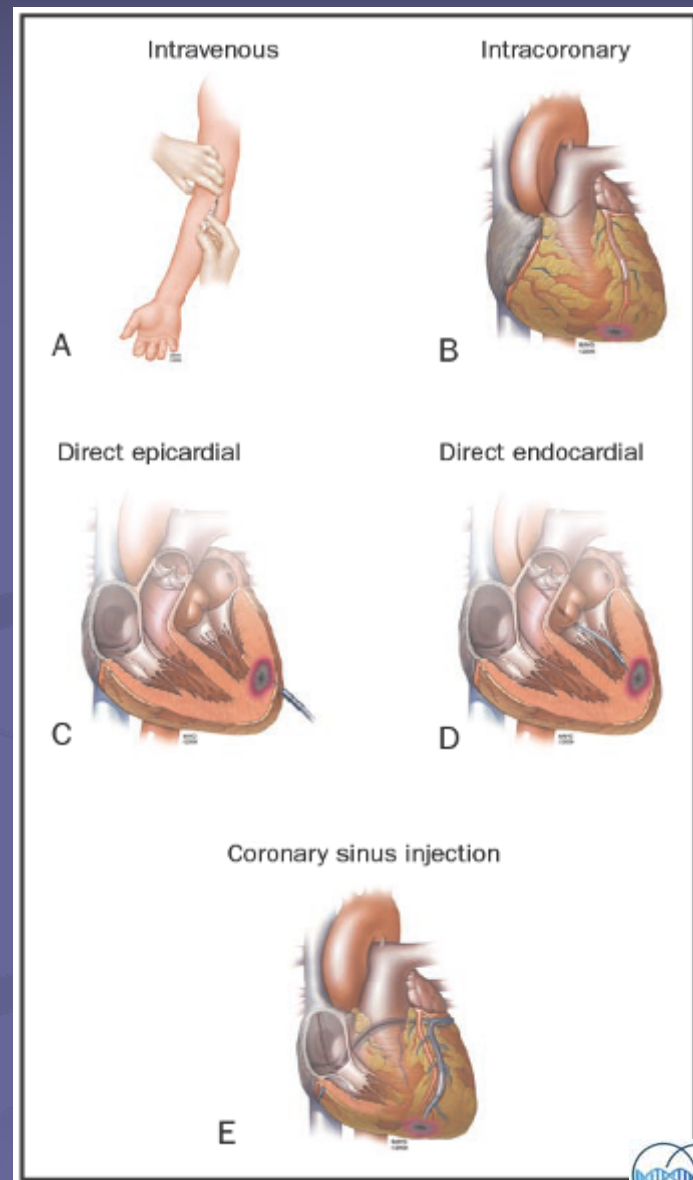
- гострий інфаркт міокарда
- хронічні форми ІХС
- дилатаційна кардіоміопатія
- хронічна серцева недостатність

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

2011

Phase I	27
Phase II	49
Phase III	16
Phase IV	2



Вимоги до клітинних технологій

- культивування в умовах GMP-лабораторій
- характеристика джерела клітин
 - мікробіологічний статус
 - генетичні аномалії
 - умови отримання
 - умови зберігання
 - контроль допоміжних речовин (*культуральні середовища, сироватки, фактори росту, 3D-каркаси*)
 - контроль умов транспортування



Проблеми

- юридичні
- етичні
- релігійні
- біологічні
 - *тканинна сумісність*
 - *реакція трансплантат проти хазяїна*
 - *інфекції*
 - *трансформації*
 - *генетичні аномалії*



Guidance for Industry

E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance

► **DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL**
of 6 November 2001
on the Community code relating to medicinal products for human use
(OJ L 31, 28.11.2001, p. 67)

Amended by:

- M1 Dir 27
- M2 Con
- M3 Dir 31
- M4 Dir 31
- M5 Reg 31
- M6 Reg 31
- M7 Dir 11



London, 21 May 2008
Doc. Ref: EMA/CHMP/110850/2008

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)



Guidance for Industry

Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is for comment purposes only.

Submit comments on this draft guidance by the date provided in the *Federal Register* notice announcing the availability of the draft guidance. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. You should identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

Additional copies of this draft guidance are available from the Office of Communication, Training and Manufacturer Assistance (OFMA-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or from the Internet at <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact Kimberly Benton, PhD, Division of Cellular and Gene Therapies, Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies at 301-827-5102.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
February 2008

Guidance for Industry

Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy

Guidance for Industry

Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events

Division of Biologics Evaluation and Research

Guidance for Industry

Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PTs)

Division of Services Administration and Research

Guidance for Industry

Cellular Therapy for Cardiac Disease

Office of Communication, Training and Development (OCOD), (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at

<http://www.fda.gov/ocod>

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
August 2007

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at <http://www.fda.gov/Biologics/BloodVaccines/Guidance/Compliance/Regulatory/Information/Guidances/default.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
Center for Devices and Radiological Health
October 2010



Етапи клітинної технології

Клітинний препарат → Патент →
Випробування → Дозвіл → Клінічне
застосування

Оцінка ефективності та співвідношення
користь/ризик

Фармаковіджіленс !!!



Оцінка ситуації

- твереза оцінка можливостей і труднощів
- наукоємність і капіталоємність
- необхідність інтеграції в межах країни та міжнародної інтеграції
- необхідність розробки чіткого законодавства



Дякую за увагу!

