Пару месяцев назад стало известно о прорыве в поиске эффективных методов лечения диабета 1 типа. Пока мы с нетерпением ждем дополнительные данные. Ученые Гарвардского университета сообщили о том, что им удалось разработать способ массового получения в лабораторных условиях из столовых клеток нормально функционирующих, зрелых, вырабатывающих инсулин бета-клеток

поджелудочной железы. Причем в количествах, достаточных для трансплантации пациентам, чьи бета-клетки убиты собственной иммунной системой.

Авторы метода утверждают, что теперь человечество находится буквально в шаге от реализации мечты миллионов больных и их близких – полному излечению от диабета 1 типа. Среди них – и ведущий автор публикации в журнале *Cell* работы, биолог, специалист по стволовым клеткам Дуглас Мелтон (Douglas Melton). После того, как около 20 лет тому назад его маленькому сыну, а позже и дочери, был поставлен диагноз «диабет 1 типа», ученый посвятил свою жизнь и научную карьеру поиску средств лечения и уверен, что добился своего.

Клетки на замену

Как известно, поджелудочная железа в течение дня регулирует уровень глюкозы в крови с помощью секреции бета-клетками, расположенными в так называемых островках Лангерганса, гормона инсулина. При сахарном диабете 1 типа клетки собственной иммунной системы организма, по невыясненным пока причинам, проникают в островки Лангерганса и уничтожают бета-клетки. Недостаток инсулина приводит к таким тяжелым последствиям, как нарушение сердечной функции, потеря зрения, инсульт, почечная недостаточность и другим. Больным приходится пожизненно несколько раз в день делать себе инъекции подобранных доз инсулина, однако абсолютно точного соответствия естественному процессу выброса гормона в кровь добиться все же невозможно.

Ученые всего мира уже в течение десятилетий ищут способы замены утраченных из-за аутоиммунного процесса бета-клеток. В частности, был разработан метод трансплантации инсулоцитов (клеток островков Лангерганса), выделенных из донорских поджелудочных желез. Однако этот метод остается экспериментальным, доступным

из-за нехватки донорских органов лишь небольшому числу пациентов. Кроме того, трансплантация донорских клеток, для предотвращения их отторжения, требует постоянного приема мощных иммуноподавляющих препаратов со всеми сопутствующими негативными побочными эффектами.

После изоляции в 1998 году эмбриональных стволовых клеток, потенциально способных превращаться в любые клетки организма, целью многих научных групп стали поиски методов получения функционирующих бета-клеток именно из них. Нескольким командам удалось *in vitro* (вне живого организма) трансформировать эмбриональные клетки в клетки-предшественники (прекурсоры) инсулоцитов, которые затем дозревают, будучи помещенными в организмы специально выведенной линии лабораторных животных и начинают вырабатывать инсулин. Процесс созревания занимает около шести недель.

В частности, такого успеха добились специалисты из Калифорнийского университета (Сан-Диего). 9 сентября 2014 они, совместно с местной биотехнологической компанией ViaCyte, объявили о начале первых в своем роде клинических испытаний экспериментального препарата VC-01, представляющего собой выращенные из эмбриональных стволовых клеток прекурсоры бета-клеток, помещенные в полупроницаемую оболочку. Предполагается, что первая фаза испытаний, призванная оценить эффективность, переносимость и безопасность различных доз препарата, продлится два года, в ней примут участие примерно 40 пациентов. Исследователи ожидают, что многообещающие результаты, полученные в ходе экспериментов на животных, удастся повторить на людях и имплантированные под кожу прекурсоры бета-клеток созреют и начнут производить нужное организму количество инсулина, что позволит пациентам отказаться от инъекций.

Помимо эмбриональных стволовых клеток, источником для получения инсулоцитов могут быть и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) - незрелые клетки, перепрограммированные из зрелых и потенциально способные специализироваться в клетки всех типов, присутствующих во взрослом организме. Однако эксперименты показали, что этот процесс очень сложен и долог, а получающиеся бета-клетки лишены многих характеристик «родных» клеток.

Поллитра бета-клеток

Тем временем группа Мелтона заявила, что разработала метод, позволяющий избежать

всех недостатков – источником инсулоцитов могут быть как эмбриональные стволовые клетки, так и iPSC, весь процесс происходит *in vitro*, а на выходе уже через 35 дней получается полулитровый сосуд с 200 миллионами зрелых, нормально функционирующих бета-клеток, что, теоретически, достаточно для трансплантации одному пациенту. Сам Мелтон назвал получившийся протокол «воспроизводимым, но очень кропотливым». «Никакого волшебства, только десятилетия упорной работы», - цитирует его журнал *Science*. Протокол включает поэтапное введение в очень точно подобранной комбинации пяти различных факторов роста и 11 молекулярных факторов.

Пока метод Мелтона показал отличные результаты в экспериментах на мышиной модели диабета 1 типа. Через две недели после трансплантации в организм больных диабетом мышей, полученные из стволовых клеток человеческие бета-клетки поджелудочной железы начали вырабатывать достаточное количество инсулина для того, чтобы вылечить животных.

Однако, прежде, чем перейти к испытаниям на людях, Мелтону и его коллегам необходимо решить еще одну проблему – как защитить трансплантат от атаки иммунной системы. Тот же самый аутоиммунный процесс, ставший причиной болезни, может затронуть новые бета-клетки, полученные из собственных iPSC пациента, а инсулоциты, полученные из эмбриональных стволовых клеток, могут стать мишенью для нормального иммунного ответа, как чужеродные агенты. В настоящее время группа Мелтона в сотрудничестве с другими научными центрами работает над тем, как наиболее эффективно решить эту проблему. Среди вариантов – помещение новых бета-клеток в некую защитную оболочку либо их модификация с тем, чтобы они могли не поддаваться атаке иммунных клеток.

Мелтон не сомневается, что эта трудность будет преодолена. По его мнению, клинические испытания его метода начнутся в течение ближайших нескольких лет. «Нам сейчас остается всего один шаг до финиша», - считает он.