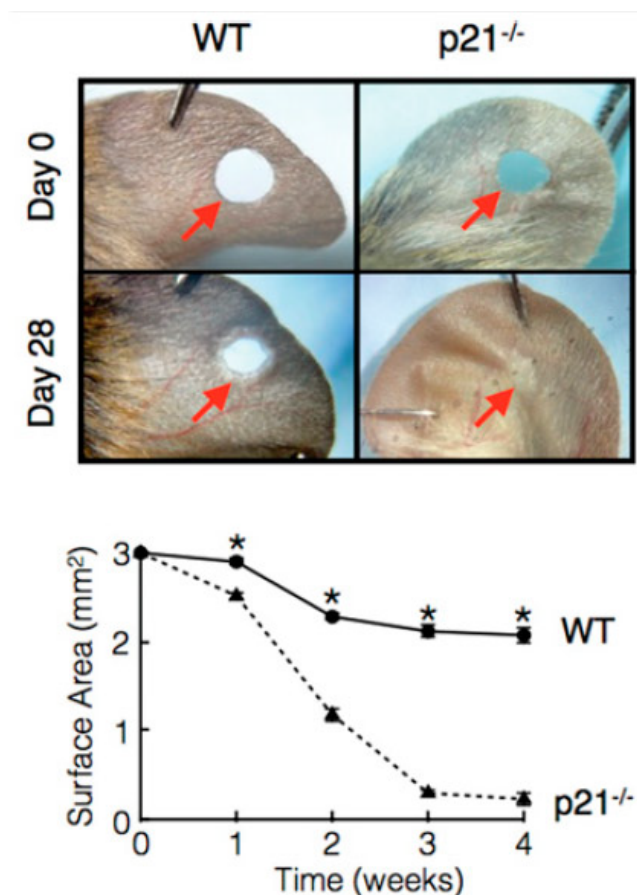


Источник:

http://elementy.ru/novosti_nauki/432635/Regeneratsiya_pokrovnykh_tkaney_bez_shramov_vozmozhna_u_mlekoopitayushchikh/t25195/Meditsina

Регенерация покровных тканей без шрамов возможна у млекопитающих

Американские ученые разобрались в деталях работы связки регуляторных генов и соответствующих белков во время заживления ран кожных покровов и подкожных тканей. Эксперименты проводились на мышах, но так как в данном случае задействованы консервативные гены, то результаты, вполне возможно, приложимы и к человеческой медицине. Ученые доказали, что возможна регенерация без образования рубцов, объяснили и показали, как можно достигнуть подобного результата.



*Рис. 1. Вверху: ушки мышей с проколотыми дырочками в первый день и после 28 дней. Слева — обычные мыши (WT), справа — гомозиготные линии мышей p21^{-/-}, у которых в покровных тканях не синтезируется белок p21; видна высокая степень регенерации тканей во втором случае. Внизу на графике показано изменение площади прокола в процессе заживления. У мышей p21^{-/-} (пунктирная линия) площадь прокола сокращается существенно быстрее и с лучшим результатом, чем у обычных мышей (сплошная линия). Рисунок из обсуждаемой статьи в *Genes & Development**

Группа ученых из медицинской школы Стэнфордского университета изучала процесс регенерации тканей после ранений в зависимости от присутствия белка p21 — ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (его также называют CDKN1A — cyclin-dependent kinase inhibitor 1A). Известно, в частности, что этот белок играет значимую роль в формировании клеточного ответа на повреждение ДНК и в регуляции клеточного цикла. О других его функциях и регуляторных каскадах с его участием пока известно немного. Интересной с точки зрения клинических возможностей является высокая экспрессия гена этого белка в местах заживления ран: прежде было продемонстрировано на мышах, кроликах и кошках, что ингибирование или отсутствие p21 приводит к быстрой регенерации тканей ушей без образования рубцов.

И вот теперь ученые провели многоплановые исследования, показав, как именно работает этот белок в местах повреждений. У мышей в ушках прокалывали круглые дырочки диаметром 2 мм и в течение месяца регистрировали скорость их застывания, состояние клеток разных типов, судьбу отдельных клеточных линий, а также уровень экспрессии генов, связанных так или иначе с p21.

Как и ожидалось, у тех мышей, у которых в коже белок p21 не синтезировался (мутантная линия), заживление и регенерация повреждения протекали существенно быстрее (рис. 1). Но это еще не всё. За месяц восстановился в известном объеме хрящевой прослой под кожей, а также появились и кровеносные капилляры. Вопреки известным представлениям о ходе заживления, клетки соответствующих тканей формировались не из неспециализированных стволовых клеток, а за счет созревания клеток-предшественников каждой из тканей. Иными словами, клетки кожи образуются из клеток-предшественников кожи, клетки хряща — из предшественников хондроцитов (рис. 2).

Развитие каждого типа клеток на своем месте, определенном окружающими биохимическими условиями, обеспечило восстановление тканевой структуры. Также в ходе заживления не сформировался обычный рубец и на месте заросшей дырочки не появился шрам. Всё это не похоже на обычный процесс заживления, когда на месте повреждения вместо первоначальной гистологической архитектуры образуется толстая фиброзная ткань. Как такое могло получиться?

Обычно вместе с белком p21 в регенерирующих тканях появляется фактор SDF-1 (stromal cell-derived factor 1). Его производят кератиноциты в местах повреждения. Он, связываясь с рецептором Sxcr4 в лейкоцитах, регулирует миграцию и мобилизацию лейкоцитов к месту повреждения, где они обеспечивают рост фиброзной ткани. Таким образом, связка SDF-1 и Sxcr4 приводит к образованию рубцов в различных тканях (легких, печени, сердце). А вот в мышинных линиях p21^{-/-}, у которых белок p21 не синтезировался, количество SDF-1 и, соответственно, Sxcr4 резко уменьшено. Из этого можно заключить, что в местах повреждения присутствие белка p21 усиливает синтез SDF-1.

Этот вывод проверили с помощью генетических маркеров (измерили количество матричных РНК SDF-1) в местах повреждений ушей у обычных мышей и мышей линий p21^{-/-}. Также проверили, что произойдет, если в нормальных кератиноцитах выключить p21 тем или иным способом, например связать химически. В этом случае SDF-1 тоже перестает синтезироваться. Также ранее было известно, что p21 действует совместно, как кофактор, с транскрипционным фактором C/EBP α . В обсуждаемых экспериментах ученые проверили и это: подавление C/EBP α вызывает снижение ответного синтеза SDF-1.

Таким образом, вырисовывается схема действия факторов регенерации — или, скорее, факторов, препятствующих регенерации (рис. 3). Отсутствие активности p21 в кератиноцитах отключает образование сигнального комплекса SDF-1 + C/EBP α ; в результате к месту повреждения в меньшем количестве мобилизуются лейкоциты, имеющие рецепторы Sxcr4. В результате образование фиброзного рубца сильно замедляется. В отсутствие конкуренции вместо этого активизируются тканевые клетки-предшественники, формируя изначальную (контекстную) структуру тканей.

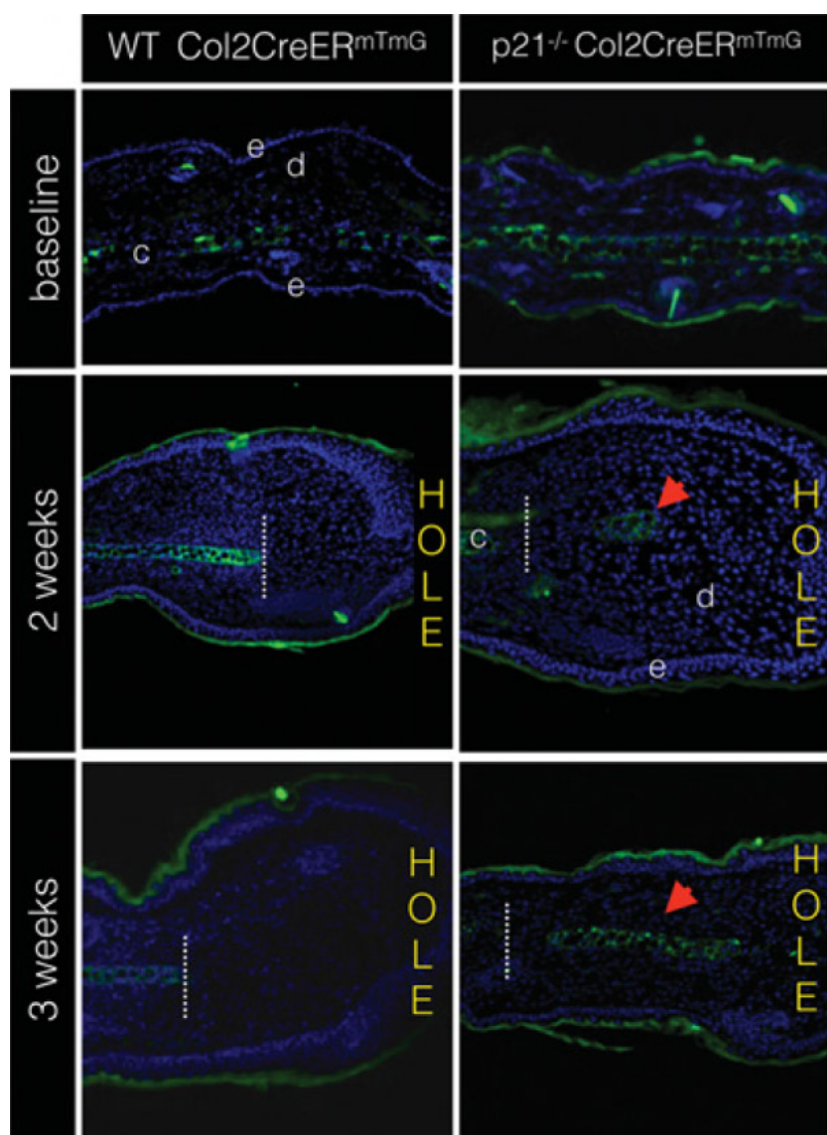
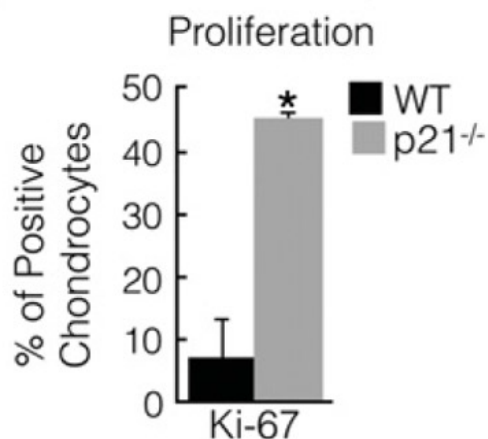


Рис. 2. Образование слоя хондроцитов (зеленый слой, обозначен красной стрелкой) в месте повреждения уха. Показан поперечный срез тканей, тонкий пунктир — граница прокола, справа на каждом кадре — текущая граница регенерации тканей. У мышей дикого типа (левая колонка кадров) хондроциты не появились, а у линий $p21^{-/-}$ сформировался слой хряща. Внизу — количественные оценки числа хондроцитов. Рисунок из обсуждаемой статьи в *Genes & Development*



Раз происходит такая удачная регенерация, то возникает естественное желание лечить повреждения кожи с помощью манипулирования биохимической активностью участников этой схемы. Ученые продемонстрировали такую возможность. Они использовали ингибитор фактора Sxsg4 — хорошо известный ADM-3100, который применяется для лечения некоторых типов рака и ВИЧ-инфекций. При обработке проколов препаратами ADM-3100 в течение недели (как выяснилось в экспериментах, этого срока достаточно) зарастание уха шло существенно скорее, чем у контрольной группы мышей (рис. 4). Рубцы не появились, зато, согласно схеме, стал формироваться хрящевой прослой.

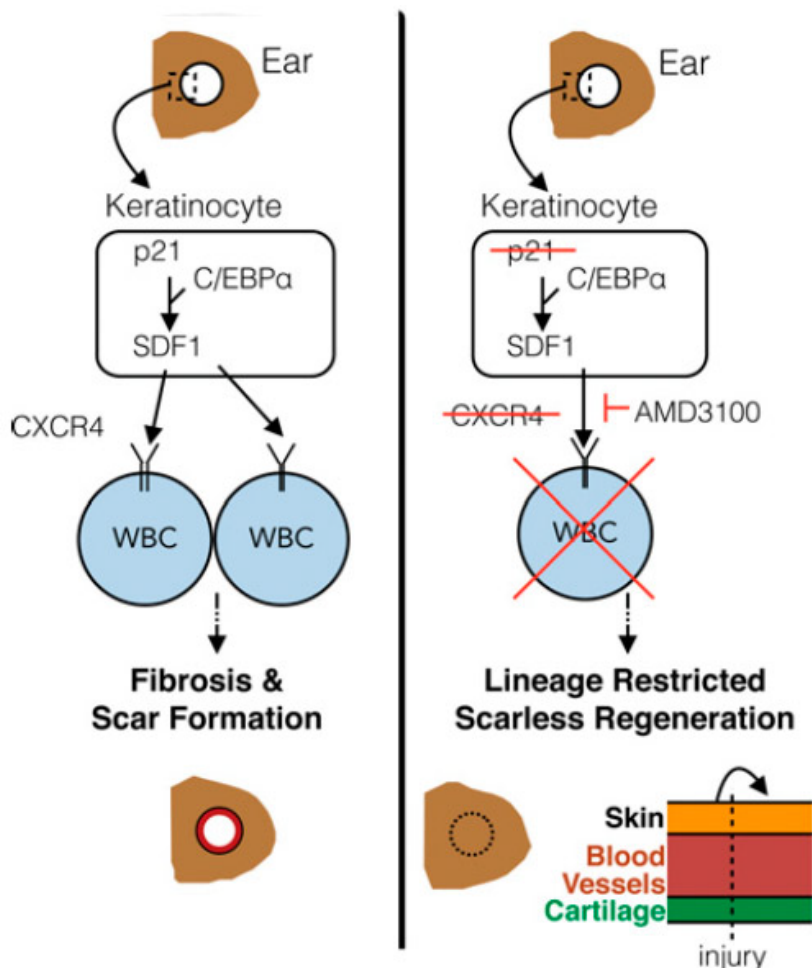


Рис. 3. Схема каскада, обеспечивающего регенерацию тканей поврежденного уха: слева — у нормальной мыши, справа — у мыши линии $p21^{-/-}$. Рисунок из обсуждаемой статьи в *Genes & Development*

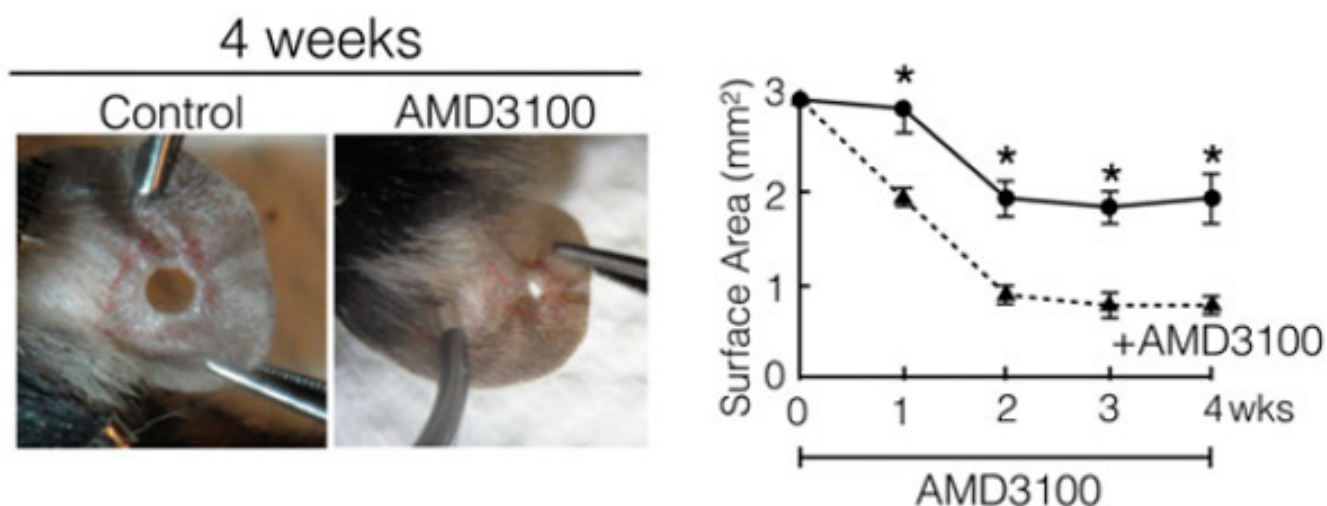


Рис. 4. Сравнение проколов в ушах мышей без лечения и с местной обработкой прокола препаратом ADM-3100. Слева — фото результатов застывания проколов без лечения (левое фото) и с лечением, справа — график с динамикой застывания прокола с лечением (пунктир) и без него. Видно, что восстановление ткани при лечении идет в два раза быстрее и эффективнее. Рисунок из обсуждаемой статьи в *Genes & Development*

Авторы предполагают, что на основе открытого механизма с помощью как ADM-3100, так и других сопряженных веществ можно лечить сложные кожные экземы — хотя перспективы клинического использования этой схемы существенно шире. При этом они обсуждают различные вариации работы выявленного каскада в зависимости от типа тканей и типов повреждений, фокусируя внимание на очевидном тканеспецифичном контексте ее активности.

Источник: Thomas H. Leung, Emily R. Snyder, Yinghua Liu, Jing Wang, and Seung K. Kim. A cellular, molecular, and pharmacological basis for appendage regeneration in mice // Genes & Development. 2015. V. 29. P. 2097–2107.

Елена Наймарк