**Казахский национальный университет имени аль-Фараби**

**Факультет биологии и биотехнологии**

Кафедра молекулярной биологии и генетики

**Дисциплина «Биоэтика»**

**Лекция 6**

# Этика манипуляций со стволовыми клетками

Классификация стволовых клеток, эмбриогенез, ЭСК и иПСК, риски и правовое регулирование

Автор: Амирова Айгуль Кузембаевна, к.б.н., ассоциированный профессор
Электронная почта: aigul_amir@mail.ru

# Цель и структура лекции



**Цель: рассмотреть биологические свойства стволовых клеток и биоэтические дилеммы клеточной терапии**

КЛЮЧЕВОЙ ФОКУС

## План и модули лекции

Структура вопроса:
1. Свойства и типы
2. Источники клеток
3. Ранний эмбриогенез
4. Репрограммирование
5. Клиника и риски
6. Этика и законы РК

- **Свойства и типы:** Самообновление, дифференцировка и иерархия потентности
- **Источники клеток:** Эмбриональные, фетальные, постнатальные (МСК/ГСК) и иПСК
- **Ранний эмбриогенез:** От зиготы до бластоцисты и проблема получения ЭСК
- **Репрограммирование:** Открытия Дж. Гёрдона и Ш. Яманаки (Нобелевская премия 2012)
- **Клиника и риски:** Регенеративная медицина, онкориски и «клеточный туризм»
- **Этика и законы РК:** Международные стандарты и законодательство Казахстана

# Понятие и два уникальных свойства стволовых клеток



**Недифференцированные клетки, лежащие в основе развития и регенерации**

## 1. Способность к самообновлению

- Длительное (или неограниченное у ЭСК/иПСК) деление без потери недифференцированного статуса
- **Симметричное деление:** образуются две идентичные стволовые клетки (увеличение пула)
- **Асимметричное деление:** одна клетка остается стволовой, вторая дает начало прогениторной клетке
- Высокая активность теломеразы поддерживает стабильность теломер

## 2. Потентность и дифференцировка

- Способность под действием сигналов микроокружения (ниши) превращаться в специализированные клетки
- Образование тканей эктодермы (нейроны, эпидермис), мезодермы (мышцы, кровь, кость) и энтодермы
- Обеспечивают эмбриональный морфогенез и физиологическую регенерацию у взрослого организма
- Ключ к выращиванию органоидов и клеточно-заместительной терапии

# Классификация стволовых клеток по потенциалу дифференцировки



**Четыре ступени пластичности клеточной судьбы**

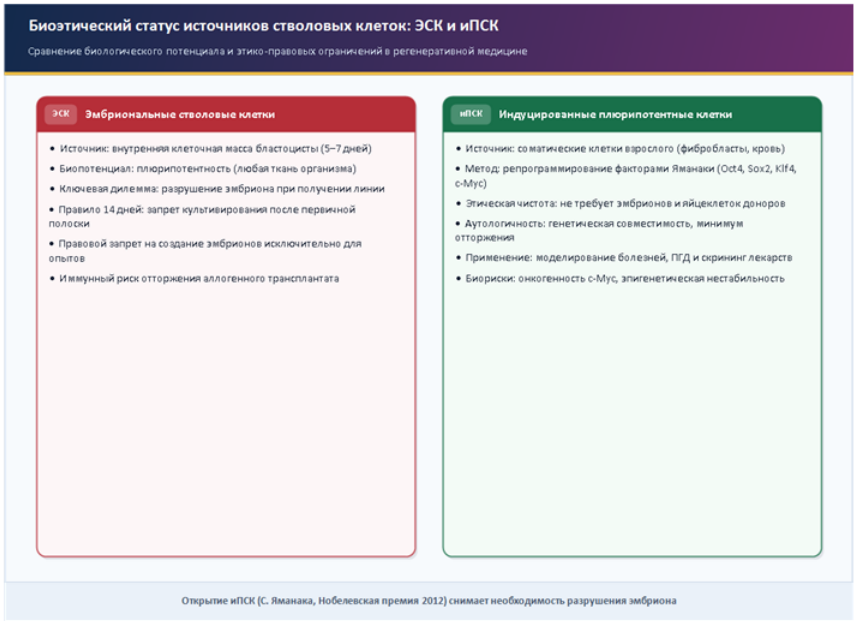
| Уровень потентности | Биологические возможности | Примеры клеток | Этический статус |
|---|---|---|---|
| **Тотипотентные** | Дают начало всем тканям организма И внезародышевым оболочкам (плаценте) | Зигота и бластомеры первых делений (до 4–8 клеток) | Наивысший статус потенциального организма |
| **Плюрипотентные** | Дифференцируются во все ~200 типов клеток 3 зародышевых листков, но не в плаценту | Эмбриональные (ЭСК) и индуцированные (иПСК) | ЭСК — острые споры; иПСК — этически нейтральны |
| **Мультипотентные** | Дают спектр родственных типов клеток в пределах одного тканевого ростка | Гемопоэтические (ГСК) и мезенхимальные (МСК) | Широко одобрены; минимальные этические возражения |
| **Унипотентные** | Восстанавливают единственный специализированный тип клеток | Стволовые клетки эпидермиса, сперматогонии | Этически полностью приемлемы |

# Классификация стволовых клеток по источнику получения



**Преимущества и биоэтические ограничения основных пулов**

- **Эмбриональные стволовые клетки:** Выделяются из внутренней клеточной массы бластоцисты (5–7 день); Высокая плюрипотентность, но получение связано с разрушением эмбриона
- **Фетальные стволовые клетки:** Выделяются из абортивного материала плода (9–12 нед.); Моральный риск стимулирования коммерческих абортов и инфекционной опасности
- **Постнатальные (взрослые) СК:** Костный мозг, жировая ткань, пуповинная кровь, плацента; Безопасны, без онкогенности тератом, не требуют разрушения эмбриона
- **Индуцированные плюрипотентные СК:** Репрограммированные соматические клетки (фибробласты кожи, кровь); Снимают этическую дилемму эмбрионального материала, подходят для аутотерапии




**Классификация стволовых клеток и сравнение источников ЭСК / ИПСК**

# Основные этапы раннего эмбриогенеза и происхождение ЭСК



**Биологический контекст дискуссий вокруг эмбриональных клеток**

### 1 1. Зигота (0 д.)

Слияние гамет, формирование уникального диплоидного генома (тотипотентность)

### 2 2. Дробление (1–4 д.)

Митотические деления без роста; образование 8–16 клеточной морулы

### 3 3. Бластоциста (5–6 д.)

Трофобласт (будущая плацента) + Внутренняя клеточная масса (источник ЭСК)

### 4 4. Гаструляция (14 д.)

Первичная полоска; закладка экто-, мезо- и энтодермы

### 5 5. Гисто- и органогенез

Специализация тканей и формирование зачатков систем органов

# Этические проблемы получения и применения ЭСК



**Коллизия между надеждой на спасение больных и защитой эмбриона**

- **Главные этические возражения против ЭСК:** Выделение ЭСК требует разрушения бластоцисты (прекращение потенциальной человеческой жизни)
- Опасность создания эмбрионов исключительно в «исследовательских» или коммерческих целях
- Риск эксплуатации женщин-доноров ооцитов при гормональной стимуляции
- **Аллогенный конфликт:** донорские ЭСК отторгаются иммунной системой реципиента
- **Компромиссные подходы и ограничения:** Использование исключительно «избыточных» эмбрионов ЭКО, предназначенных к утилизации
- Обязательное письменное информированное согласие обоих генетических родителей

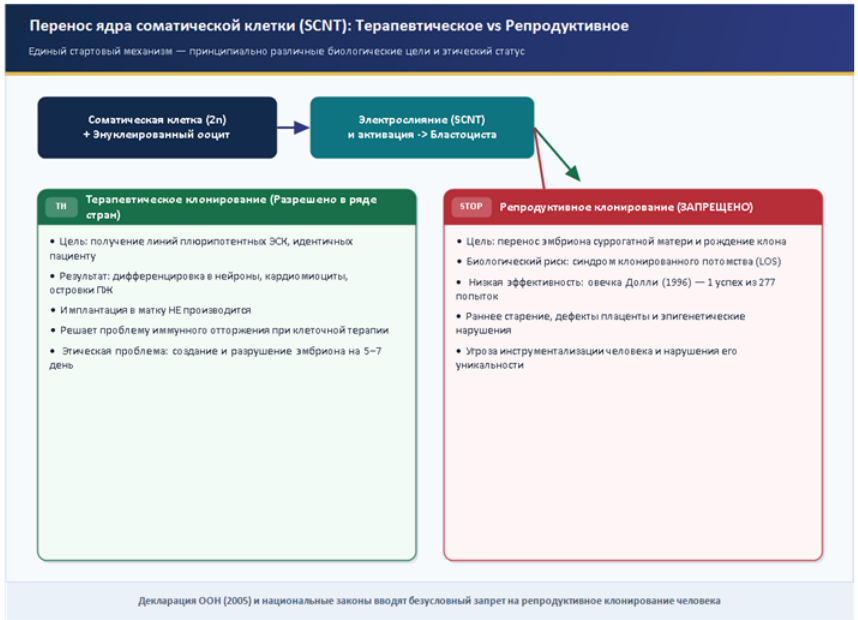


Молекулярно-генетические аспекты получения эмбриональных стволовых клеток

# Перепрограммирование соматических клеток: SCNT и иПСК



**Революция в биологии развития (Джон Гёрдон, 1962 и Шинья Яманака, 2006)**




**Перепрограммирование соматических клеток: технологии SCNT и иПСК**

- **Зрелая клетка:** Биопсия кожи (фибробласт) или мононуклеары крови взрослого пациента
- **Факторы Яманаки:** Введение 4 транскрипционных факторов: Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc (OSKM)
- **Линия иПСК (iPSC):** Возврат генома к плюрипотентному состоянию, эквивалентному ЭСК
- **Дифференцировка:** Направленное выращивание нейронов, кардиомиоцитов, β-клеток или гепатоцитов
- **Нобелевский прорыв (2012):** Джон Гёрдон (лягушка, пересадка ядра) и Ш. Яманака доказали обратимость дифференцировки
- **Ценность для биоэтики:** Достигнута полная плюрипотентность БЕЗ разрушения человеческого эмбриона

# Сравнительный анализ ЭСК, МСК и индуцированных ПСК (иПСК)



**Выбор клеточного источника для науки и клиники**

КЛЮЧЕВОЙ ФОКУС

**Систематизация**

Сфокусируйтесь на ключевых механизмах и практическом значении темы.

- **Источник:** Бластоциста (5–7 день) — Костный мозг, жир, пуповина — Соматические клетки (кожа, кровь)
- **Потентность:** Плюрипотентные (все ткани) — Мультипотентные (мезодерма) — Плюрипотентные (все ткани)
- **Этическая приемлемость:** Спорная (гибель эмбриона) — Высокая (этически нейтральны) — Высокая (без эмбрионов)
- **Иммуносовместимость:** Аллогенные (отторжение) — Низкая иммуногенность — Аутологичные (без отторжения)
- **Риск тератомы / мутаций:** Высокий при недозревании — Минимальный (безопасны) — Риск мутагенеза и туморогенности

# Банки пуповинной крови и мезенхимальных клеток



**Биоэтика криоконсервации и биобанкинга**

## 1 Сбор при родах

Безболезненный и безопасный забор остаточной пуповинной крови после пережатия пуповины

## 2 Тестирование и типирование

Скрининг инфекций, подсчет жизнеспособных ГСК (CD34+) и HLA-типирование

## 3 Криохранение (-196°C)

Долговременное хранение в жидком азоте для лечения лейкозов и иммунодефицитов

## 4 Публичные vs Частные банки

Общественные банки (безвозмездное донорство для всех нуждающихся) этически предпочтительнее

# Применение стволовых клеток в современной медицине



**От доказанной гематологии к новым технологиям регенерации**

КЛЮЧЕВОЙ ФОКУС

## Ключевой фокус

Структура вопроса:
1. Онкогематология (золотой стандарт)
2. Комбустиология и ортопедия
3. Офтальмология и диабетология
4. Моделирование болезней и скрининг

- **Онкогематология (золотой стандарт):** Трансплантация ГСК костного мозга и пуповинной крови при лейкозах, лимфомах, апластической анемии
- **Комбустиология и ортопедия:** Клеточные эквиваленты кожи при тяжелых ожогах; восстановление хрящевых и костных дефектов (МСК)
- **Офтальмология и диабетология:** Клинические испытания ретинального пигментного эпителия из иПСК и инсулин-продуцирующих островков
- **Моделирование болезней и скрининг:** Выращивание «болезнь-в-пробирке» и органоидов из иПСК для тестирования лекарств без животных

# Клинические и биоэтические риски клеточной терапии



**Почему необходим жесткий контроль и доказательная медицина**

| Тип риска | Биологическая / социальная причина | Меры предотвращения |
|---|---|---|
| **Онкогенность (тератомы)** | Сохранение недифференцированных плюрипотентных клеток или активация c-Myc | Строгая очистка конечного клеточного продукта и отказ от вирусных онкогенов |
| **Недоказанные клиники и «клеточный туризм»** | Агрессивная реклама «омоложения» и лечения всех болезней без РКИ | Лицензирование по стандартам GMP и информирование пациентов об отсутствии доказательств |
| **Инфекционная и генетическая нестабильность** | Контаминация культур и хромосомные аберрации при пассировании | Регулярный кариологический, NGS и микробиологический контроль клеточных линий |

**★ Вывод преподавателя**

- Почему необходим жесткий контроль и доказательная медицина
- Параметры сопоставления (3): Онкогенность (тератомы); Недоказанные клиники и «клеточный туризм»; Инфекционная и генетическая нестабильность
- Итоговый вектор: Инфекционная и генетическая нестабильность — Регулярный кариологический, NGS и микробиологический контроль клеточных линий

# Международные подходы к регулированию исследований ЭСК



**Три основных правовых модели в мире**

КЛЮЧЕВОЙ ФОКУС

**Систематизация**

Сфокусируйтесь на ключевых механизмах и практическом значении темы.

- **Гибкая / Либеральная:** Великобритания, Швеция, Япония, Китай — Разрешены линии ЭСК из избыточных эмбрионов ЭКО и создание эмбрионов для исследований (до 14 дней)
- **Умеренно-ограничительная:** США (федеральный бюджет), Германия, Франция — Разрешена работа с существующими линиями ЭСК или избыточными эмбрионами; запрещено создание эмбрионов для опытов
- **Запретительная:** Ирландия, Польша, Литва, Коста-Рика — Законодательный запрет на получение ЭСК из человеческих эмбрионов; разрешены только взрослые СК и иПСК

# Регулирование клеточных технологий в Республике Казахстан



**Инфраструктура и биоэтический контроль в РК**

01 **Законодательная база:** Кодекс РК «О здоровье народа», регламентация клеточной терапии, стандарты GMP и GCP при проведении клинических испытаний

02 **Научные центры РК:** Национальный центр биотехнологии (Астана), КазНУ имени аль-Фараби, НИИ онкологии и радиологии

03 **Этическая экспертиза:** Обязательное одобрение Центральной и локальных комиссий по биоэтике; запрет нелицензированной коммерции

04 **Защита доноров и реципиентов:** Добровольное согласие, строгая анонимность доноров и биобезопасность банков пуповинной крови

# Контрольные вопросы и ключевые выводы



**Закрепление материала лекции 6**

## ? Контрольные вопросы

- 1. Какими двумя фундаментальными свойствами обладают стволовые клетки и чем отличается симметричное деление от асимметричного?
- 2. Дайте характеристику тотипотентных, плюрипотентных, мультипотентных и унипотентных стволовых клеток.
- 3. Почему получение эмбриональных стволовых клеток вызывает острые биоэтические дискуссии?
- 4. Какую роль в снятии этической проблемы сыграли исследования Джона Гёрдона и Шиньи Яманаки?
- 5. В чем заключаются основные клинические риски клеточной терапии и опасность «клеточного туризма»?

## ✓ Ключевые выводы

- Потентность стволовых клеток убывает от тотипотентной зиготы до унипотентных клеток зрелых тканей.
- Индуцированные плюрипотентные клетки (иПСК) позволяют моделировать болезни и лечить пациентов без разрушения эмбрионов.
- Клиническое применение клеточных продуктов требует строгих стандартов GMP, исключения риска тератом и доказанной эффективности.
- Международные и казахстанские нормы ограничивают работу с эмбрионами строгими рамками биоэтики.

# Рекомендуемая литература



**Источники по теме лекции 6**

## 1 Основная литература


- 1. Руководства Международного общества исследования стволовых клеток (ISSCR Guidelines for Stem Cell Research, 2021).
- 2. Инюшин В.М., Силуянова И.В. Биоэтика: учебное пособие. — Алматы: Қазақ университеті.
- 3. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse/human fibroblasts // Cell, 2006/2007.
- 4. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 07.07.2020.


## 2 Дополнительная литература


- 1. Лопухин Ю.М., Юдин Б.Г. Биоэтика: принципы, правила, проблемы. — М., 2018.
- 2. Пальцев М.А., Иванов А.А. Стволовые клетки и регенеративная медицина.
- 3. Доклады ЮНЕСКО (IBC) по этическим вопросам исследований эмбриональных стволовых клеток.


**Благодарю за внимание! • Кафедра молекулярной биологии и генетики КазНУ**