

Поиск физиологически адекватных моделей тканей включает и разработку трехмерных систем клеточных культур, являющихся новыми технологическими платформами для скрининга лекарств *in vitro*. Руководители групп Гаррет Салливан и Джоэл Гловер прилагают усилия для генерации хондроцитов для создания многоклеточных структур печеночной и нервной ткани. Такие трехмерные клеточные системы в аспекте стволовых клеток человека и их производных могут быть использованы для изучения различных наследственных заболеваний, поражающих гепатоциты, нейроны, кардиомиоциты и т.д.

Директор, профессор, Институт фундаментальных исследований в области онкологии, усилия Центра в настоящее время сконцентрированы на дендритоклеточной вакцине для лечения глиобластомы в клиническом проекте, руководимом Ивером Лангменом, совместно с руководителями групп Гуннаром Квалхеймом и Бричманном. Терапевтическая вакцина против опухолевых стволовых раковых клеток применяется уже десятилетиями. Однако можно ожидать лучшей эффективности такого лечения, используя дендритные клетки, трансфицированные мРНК на продукцию индуцированных плюрипотентных клеток (iPS) дифференцировки, характеризации применением модифицированных транскрипционных факторов (CRISPR/CAS), роли эпигенетики и репарации ДНК в дифференцировке стволовых клеток, а также в нейровизуализации и функциональной оценке, включая нейро-оптогенетику. Медицинский факультет Университета Осло заключает двусторонние соглашения с исследовательскими и учебными организациями Санкт-Петербурга.

Репарация гиалинового хряща сейчас является одной из основных задач экспериментальных и клинических исследований Центра в рамках проектов (руководитель – Ян Бринчманн). Размноженные *in vitro* хондроциты используются для замещения гиалинового хряща, но обычно они развиваются в фиброзный хрящ. Лаборатория Бринчманна выявила несколько факторов,

От хряща к раковым опухолям: трансляционные исследования в норвежском Центре изучения стволовых клеток

Ключевые слова

стволовые клетки, хондроциты, генная инженерия.

относящихся к хондрогенезу мезенхимных стволовых клеток человека *in vitro*, что было показано с помощью высокоразрешающего типирования мРНК (Brinchmann et al., 2012). В настоящее время идет сотрудничество с руководителем группы Джудит Стерк по применению технологий TALEN/CRISPR для направленных генетических манипуляций. Система CRISPR/Cas может использоваться для адресации Cas9 в конкретные области генома, где она осуществляет двуниевые разрезы ДНК. Регулирующая система включает в себя некодирующую «ведущую» РНК (gRNA), tracrRNA и белок Cas9. Группа Стерк применила эту систему для разработки человеческих полипотентных стволовых клеток (iPS/ES) с флуоресцентными маркерами в генных локусах *Brachyury*, *Flk1*, *CD34* и *CD45* и внедрила их в моделях *in vitro* миелодиспластического синдрома, включая генные модификации гемопоэтических стволовых клеток. Группа Стерк также осуществляет дифференцировку эмбриональных клеток человека в кроветворные предшественники, а также работает по экспансии и поддержанию культур CD34+ клеток пуповинной крови.

Поиск физиологически адекватных моделей тканей включает и разработку трехмерных систем клеточных культур, являющихся новыми технологическими платформами для тканевой инженерии *in vitro*. Руководители групп Гаррет Салливан и Джоэл Гловер применяют трехмерную принтерную технологию для создания многоклеточных структур печеночной и нервной ткани. Такие трехмерные клеточные системы в аспекте стволовых клеток человека и их производных могут быть использованы для изучения различных наследственных заболеваний, поражающих гепатоциты, нейроны, кардиомиоциты и т.д.

В области онкологии, усилия Центра в настоящее время сконцентрированы на дендритоклеточной вакцине для лечения глиобластомы в клиническом проекте, руководимом Ивером Лангменом, совместно с руководителями групп Гуннаром Квалхеймом и Бринчманном. Терапевтическая вакцинация против аутологичных стволовых раковых клеток применяется уже десятилетиями. Однако можно ожидать лучшей эффективности такого лечения, используя дендритные клетки, трансфицированные мРНК из клеток глиобластомы от пациентов. Проведена фаза I/II испытаний вакцинотерапии с применением дендритных клеток, трансфицированных мРНК hTERT,

сурвивина из клеток глиобластомы. Среди позитивных эффектов такой терапии - уменьшение размера опухоли и увеличение средней выживаемости без прогрессии заболевания (19,9 мес. у больных леченных вакциной из дендритных клеток) по сравнению с 7,9 мес. при стандартном лечении.

Центр имеет два блока для производства клеток по стандартам GMP в целях культивирования аутологичных клеток и амплификации мРНК, обеспечивающих производство человеческих стволовых клеток и их дифференцированных производных в условиях строгого контроля, согласно директивам и правилам Европейского Союза.

Трансляционные исследования стволовых клеток определены среди национальных приоритетов в Норвегии, что ведет к обустройству Центра по инициативе Министерства здравоохранения. Центр также поддерживает Национальную лабораторию по производству, хранению и оценке плюрипотентных стволовых клеток человека – единственную подобную структуру в Норвегии. Это учреждение стало применять технологию индуцируемых плюрипотентных стволовых клеток (iPS) в 2012 г., и его услуги доступны норвежским и зарубежным исследователям.