Наименование НИОКТР: Создание и усовершенствование экспериментальных животных-биомоделей с патологиями дыхательной системы, спинного и костного мозга различной этиологии (травматической, вирусной, онкологической) в соответствии с международными требованиями ISO для тестирования на них оригинальных терапевтических подходов

Регистрационный номер - 124051300008-2

Шифр научной темы - FFEU-2024-0044

Руководитель: Белогуров Алексей Анатольевич, профессор РАН, доктор химических наук

Период реализации: 2024-2026 гг.

Ключевые слова: модель человеческого гемопоэза у иммунодефицитных мышей, терапия патологических состояний, патологические состояния человеческого организма, модель глиального рубца спинного мозга у крыс, лабораторные грызуны, биомоделирование, модель диффузного альвеолярного повреждения легкого у мышей

Аннотация - Общая цель проекта – создание новых и усовершенствование имеющихся экспериментальных животных-биомоделей с патологиями дыхательной системы, спинного и костного мозга различной этиологии для дальнейшего тестирования на них оригинальных терапевтических подходов.

Актуальность проблемы, предлагаемой к решению

Травма спинного мозга признается одной из главных причин инвалидности. По данным ВОЗ, в мире от 400 до 500 тысяч людей страдают плегией различной тяжести, вызванной травмой спинного мозга. Основной проблемой восстановления проводящих путей спинного мозга при травме является образование в зоне дефекта рубцовых тканей и кист, препятствующих аксональной регенерации. Функциональный и регенеративный потенциал тканей спинного мозга физиологически ограничен. Это объясняется высокой специфичностью и низкой пролиферативной способностью нервной ткани. В этой связи, процесс восстановления функции в посттравматическом и послеоперационном периоде крайне затруднен. В области воспаления развивается иммунологическая дисфункция, причина которой до сих пор неясна. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс, проявляющийся, в частности, при ТСМ. Воспалительные процессы приводят к системным реакциям и иммунному ответу, что может потенциально вызывать аутоиммунные реакции, к примеру, рассеянный склероз или повреждение центральной нервной системы при системной красной волчанке. Очевидно, что для тестирования потенциальных методов лечения необходимы надежные и легко воспроизводимые модели на животных. Ранее нами была разработана модель глиального рубца спинного мозга у крыс SD с помощью криоаппликации. Данная модель признана перспективной для дальнейшего использования. С помощью данного подхода удалось получить стандартный воспроизводимый глиальный рубец. Разработанная модель может быть использована в нейрохирургической практике для исследования функции самовосстановления спинного мозга, а также для создания и тестирования различных терапевтических подходов для его регенерации.

Согласно данным ВОЗ, с начала пандемии новой короновирусной инфекции SARS-CoV2 из-за острого повреждения легких (ОПЛ), во всем мире умерло более 6,8 млн человек. ОПЛ характеризуется паренхиматозным поражением легких и может клинически проявляться в различном диапазоне степеней тяжести - от кратковременной одышки до быстро развивающейся терминальной

легочной недостаточности. Клиническое течение острого повреждения легких достаточно быстрое, а уровень смертности высок. Более половины больных с ОПЛ умирают в течение нескольких дней или недель. Развитие ОПЛ с точки зрения морфологии, в первую очередь, сопровождается появлением воспалительной инфильтрации в периваскулярной и перибронхиальной локализации, инфильтрацией стенок и просвета альвеол, заполнением легочных ацинусов отечной жидкостью, что может служить отражением системного воспалительного ответа, микротромбозами. Поиск перспективного лекарственного препарата в отношении ОПЛ, обладающего целевым воздействием, и не имеющим побочных эффектов является актуальной и приоритетной задачей.

Рак крови входит в число социально значимых заболеваний. Злокачественные опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (лейкозы и лимфомы) составляют приблизительно 8% от всех злокачественных новообразований и входят в число шести самых частых видов злокачественных заболеваний. Вместе с тем точная статистика по количеству больных в России отсутствует, но специалисты сходятся во мнении, что в год лейкозами заболевают около 30 тыс. человек. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – стандартный метод терапии химиорезистентных опухолей гемопоэтического происхождения и тяжелых наследственных болезней кроветворной и иммунной системы. Принцип метода заключается в эрадикации патологического (в т.ч. пораженного опухолью) гемопоэза при помощи высокодозной химио и/или лучевой терапии и замещении гемопоэза донорскими стволовыми кроветворными клетками. Эрадикация патологического гемопоэза достигается за счет прямого действия высокодозной химиотерапии и иммунологического эффекта реакции трансплантат-против-хозяина, направленной на гемопоэтическую ткань реципиента. Используемые в настоящее время режимы высокодозной химио- и лучевой терапии основаны на препаратах группы алкиляторов и высоких дозах гамма-облучения. Стандартные режимы кондиционирования ассоциированы с высоким риском органной токсичности, связанной с генотоксичностью химиопрепаратов и лучевой терапии. Несмотря на интенсивное кондиционирование, у значительной доли пациентов (до 30%) развивается рецидив или отторжение трансплантата. В связи с изложенным выше, сохраняется острая потребность в разработке методов селективного терапевтического уничтожения патологического гемопоэза и опухолей гемопоэтической природы. Такой подход может быть основан на таргетировании антигенов, избирательно и тотально экспрессированных на клетках гемопоэза и иммунной системы. Одним из таких антигенов является молекула CD45. Таргетирвоание CD45 с помощью моноклональных антител и радиоконьюгатов описано и применяется в клинических испытаниях. Альтернативой моноклональным антителам является использование Т-лимфоцитов, модифицированных химерным антигенным рецептором (сокращенное название CAR-T), которые не должны экспрессировать данный рецептор.

Основная задача по проекту – создание новых и усовершенствование имеющихся экспериментальных животных-биомоделей с патологиями дыхательной системы, спинного и костного мозга различной этиологии с целью поиска и тестирования новых перспективных лекарственных форм и терапевтических подходов.