

Клеточные модели респираторного эпителия для моделирования и разработки терапии муковисцидоза

А.Г. Демченко^{1*}, В.Ю. Табаков¹, Е.Л. Амелина², С.А. Смирнихина¹

¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

² НИИ пульмонологии, Москва, Россия

* demchenkoann@yandex.ru

Ключевые слова: ИПСК; легочные органоиды; базальные клетки легкого; муковисцидоз

Cellular models of respiratory epithelium for modelling and developing therapies for cystic fibrosis

A.G. Demchenko^{1*}, V.Y. Tabakov¹, E.L. Amelina², S.A. Smirnikhina¹

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

² Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

* demchenkoann@yandex.ru

Key words: iPSCs; lung organoids; airway basal cells; cystic fibrosis

Клеточные модели активно применяются для изучения клеточных процессов, моделирования заболеваний, тестирования лекарств. В рамках муковисцидоза (МВ) клеточные модели необходимы для подбора таргетной терапии пациентам и скрининга новых препаратов. Клеточные модели респираторного эпителия особенно актуальны при МВ, поскольку чаще всего патология со стороны дыхательной системы является наиболее частой причиной летальных исходов.

В работе проводили получение клеточных моделей МВ базальных клеток легкого (БКЛ) и легочных органоидов (ЛО) из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) от пациентов с МВ и здоровых доноров по ранее отработанному протоколу [1]. Доставку плазмиды, содержащей ген *GFP* (10 Кб), для подбора эффективных условий проводили методом липофекции (Lipofectamin LTX) и электропорации (Neon). Функциональная активность CFTR-канала (работа которого нарушена при МВ) оценивалась методом форсколин-индуцированного набухания (ФИН) ЛО.

Получены БКЛ от 5 пациентов с МВ и 2 здоровых доноров, ЛО от 7 пациентов с МВ и 3 здоровых доноров. Способ доставки плазмидной конструкции в БКЛ методом липофекции продемонстрировал наилучшую эффективность и воспроизводимость ($23,2 \pm 6,3\%$) в сравнении с электропорацией ($21,3 \pm 15,9\%$). При оценке функциональной активности CFTR-канала в ЛО показано статистически значимое отличие между ЛО от пациентов с МВ и от здоровых доноров ($p < 0,0001$). При воздействии препаратов патогенетической терапии МВ на ЛО от пациентов с МВ наблюдалось восстановление работы CFTR-канала.

Результаты работы демонстрируют возможность применения БКЛ в качестве клеточной модели для разработки генной терапии МВ. ЛО являются 3D-клеточной моделью МВ и позволяют репрезентативно оценивать проводимость CFTR-канала при МВ.

Финансирование: Работа поддержана государственным заданием Министерства образования и науки РФ.

Список литературы

1. Demchenko A., Belova L., Balyasin M. et al. Airway Basal Cells from Human-Induced Pluripotent Stem Cells: A New Frontier in Cystic Fibrosis Research. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1336392. doi 10.3389/fcell.2024.1336392