

Рязанский государственный медицинский университет



Задача №2

ТКАНЬ, КОТОРАЯ ГУЛЯЛА САМА ПО СЕБЕ

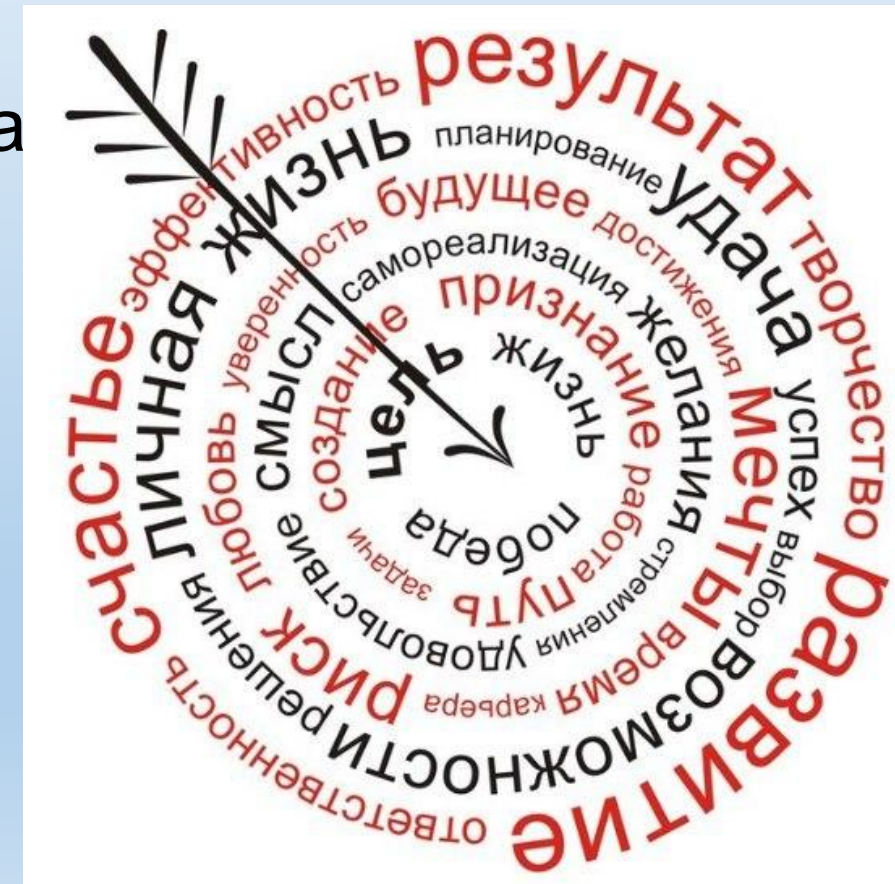
Автор решения: Качанов Виктор.

В настоящее время медленно, но верно развивается тканевый инжиниринг – методы культивирования животных тканей вне организма и выращивания элементов органов. Данные методики весьма затратны, но следует ожидать, что в ближайшем будущем их себестоимость значительно снизится. Возможна ли полная замена клинических испытаний фармпрепаратов, которые имеют обширный спектр биоэтических проблем, на эксперименты на животных тканях? Предложите максимально оптимальную методику такого исследования, обратите внимание на преимущества и недостатки данного подхода.



Цели:

1. Предложить методику позволяющую заменить эксперименты на животных
2. Обозначить ее преимущества и недостатки



- Прежде чем тестировать лекарство на людях, оно должно пройти проверку в условиях, максимально сходных с условиями внутри человеческого организма.
- Что больше похоже на человека — мышь или человеческие клетки, живущие отдельно от организма, — это спорный вопрос. Но совершенно точно можно сказать, что ставить эксперименты на клетках, а не на целых животных, проще, дешевле и этичнее



Один из ключевых моментов в разработке
новых лекарственных средств –

тестирование

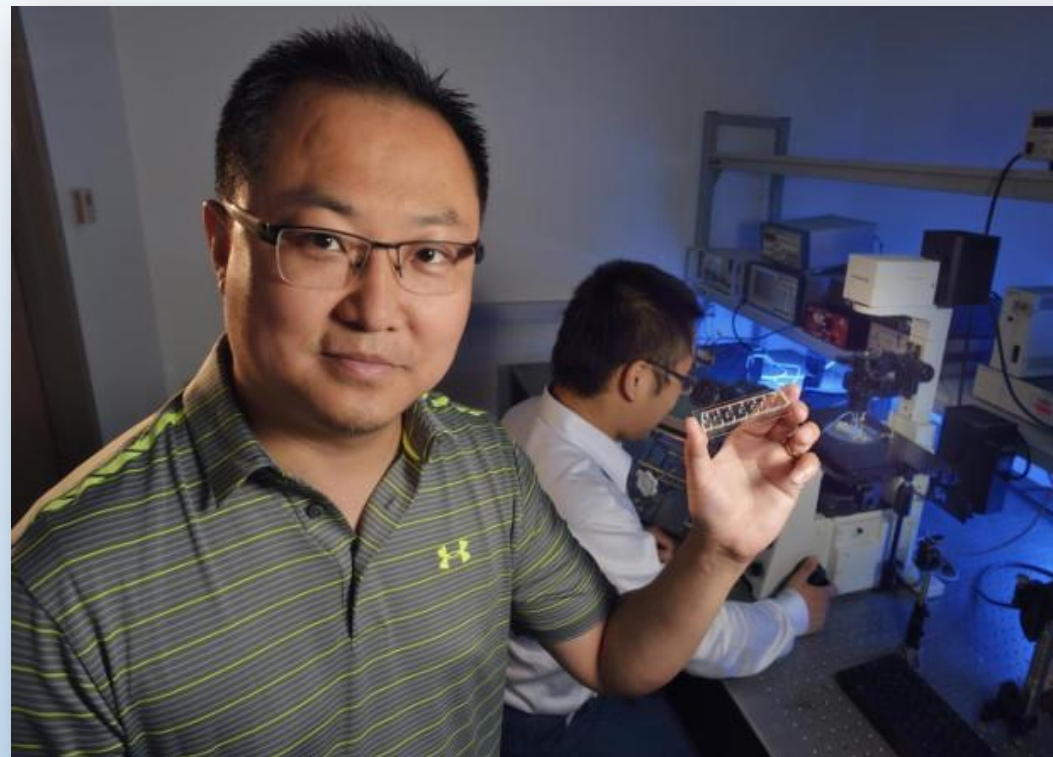


Эксперименты на животных
(дорогостоящая,
сомнительная с этической
точки зрения процедура,
результаты которой к тому
же не всегда применимы к
человеку)

На изолированных клетках человека,
выращенных в культуре (которые могут
существенно отличаться от таких же
клеток *in vivo*).



- Сегодня ведется интенсивная работа по созданию новых методов. Речь идет о микрочипах, которые имитируют работу целых органов и их систем.
- Такие устройства обычно представляют собой стеклянные пластинки, на которые нанесены клетки человека в конфигурации, имитирующей те или иные ткани или разделяющие их поверхности.
- Есть надежда, что таким образом удастся ускорить процедуру проверки потенциально биологически активных веществ и, возможно, обойтись без опытов на животных.



Какие органы моделировать?



Человеческое тело содержит 10^{14} клеток, но разновидностей их не так много — всего двести. С человеческими клетками и монокультурами работают уже не один десяток лет, и эти двести типов изучены довольно хорошо. Так почему бы не создать модели для тестирования из человеческих клеток, ведь лекарства и различные вещества воздействуют именно на них? Плохо клеткам — плохо организму.

Наши органы построены из разных типов клеток.

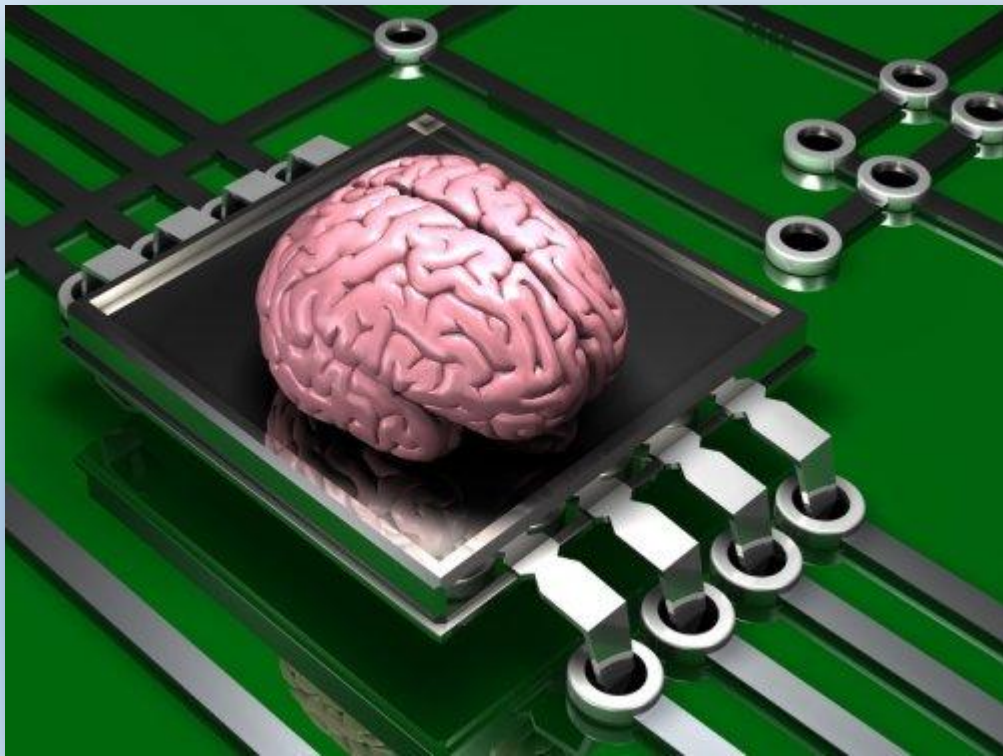
Печень — из десяти. Однако функциональную нагрузку несут единицы этих типов клеток.

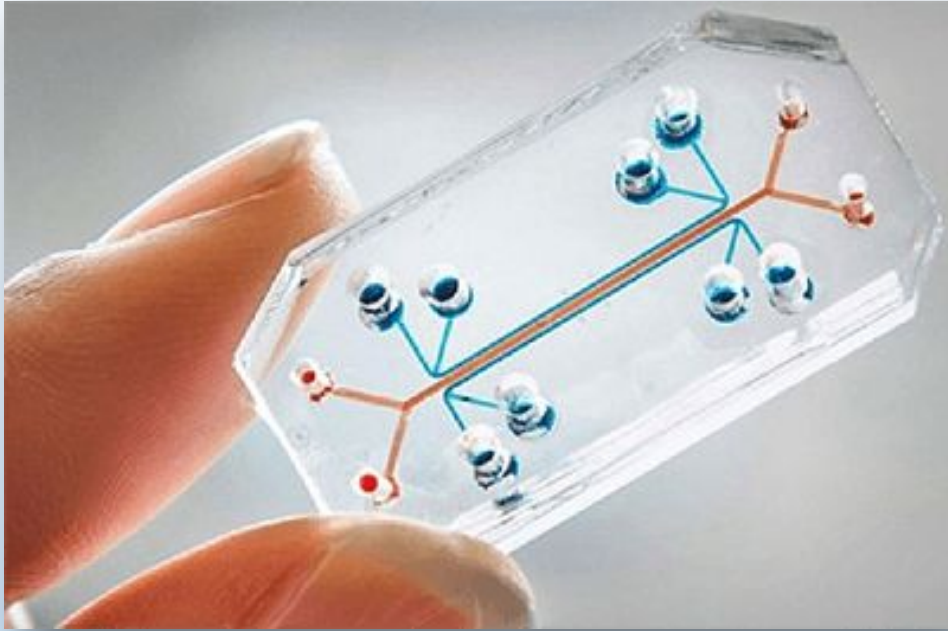
Поэтому одного-двух для одного органа вполне достаточно, чтобы отобразить его главные функции:

- **кишечника** — это адсорбция вещества и его всасывание
- **печени** — производство альбумина, цитохрома, способность метаболизировать вещество
- **легких** — адсорбция и транспорт кислорода и углекислого газа.
- **сердца** — важно, чтобы они постоянно пульсировали, жили, чтобы сердце не останавливало свою работу от воздействия лекарств.
- **нервные клетки** тоже должны просто демонстрировать свою жизнеспособность, не испытывать стресс из-за поступления в организм тех или иных субстанций.

Форму и природную структуру реальных органов им точно отражать не обязательно. Благодаря этому тест-системы можно сделать:

- во-первых, компактными
- во-вторых, модульными — совмещаемыми друг с другом в разных комбинациях.

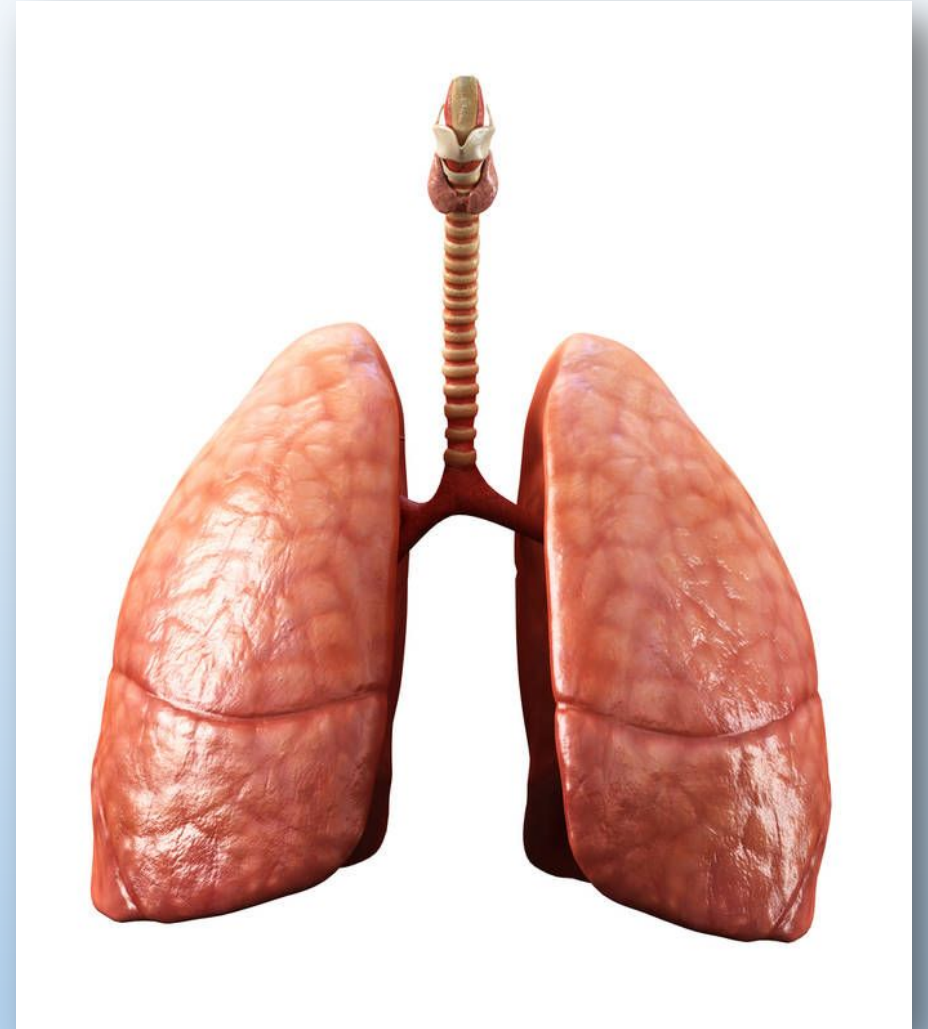


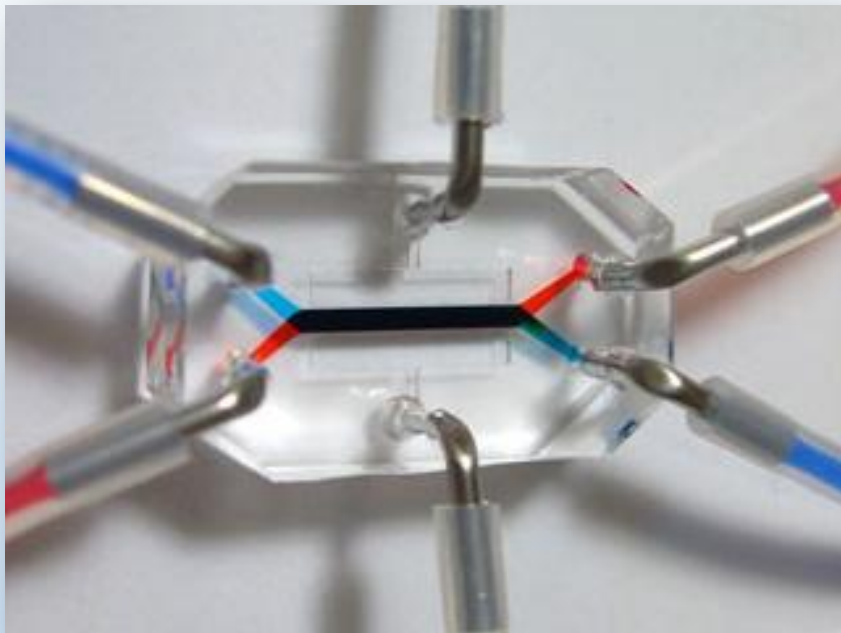


Каналы чипа делятся на две части пористой мембраной, с одной стороны которой сидят клетки легкого, а с другой — клетки стенки сосуда.

Со стороны клеток легкого подходит воздух, а со стороны клеток сосудов циркулирует жидкость, изображающая кровь.

В голубые лунки можно добавлять то, что поступает в систему из воздуха (болезнетворные бактерии или лекарство-аэрозоль), а в красные — то, что должно попасть в кровь (например, клетки иммунной системы, чтобы изучать ее реакцию на легочную инфекцию)





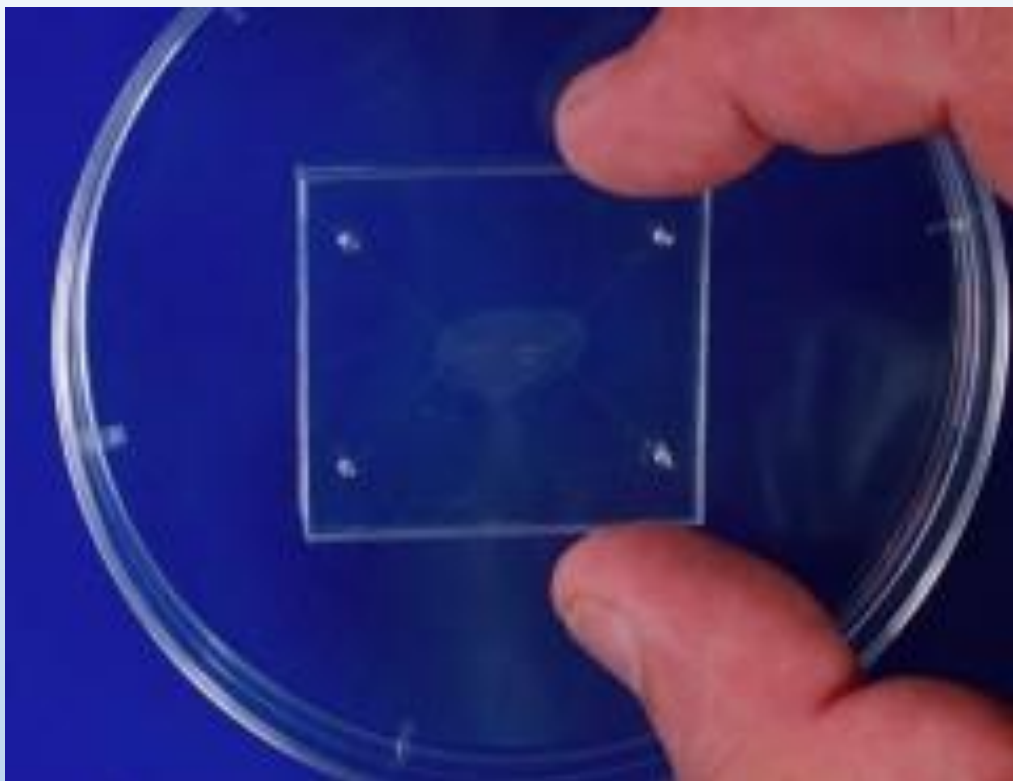
Специалисты из института бионики Вайса создали устройство, которое в миниатюре воспроизводит структуру, физиологию и механику человеческого кишечника, в том числе – рост нормальной микрофлоры внутри него.

В центральной камере чипа на гибкой пористой мембране исследователи разместили внеклеточный матрикс и вырастили один слой эпителиальных клеток кишечника человека. Они смоделировали кишечный барьер.

Данная мембрана была закреплена на боковой стенке, способной растягиваться и сжиматься с помощью подключённого вакуумного насоса. Такая циклическая деформация имитировала волнообразные перистальтические движения, которые перемещают пищу по желудочно-кишечному тракту.

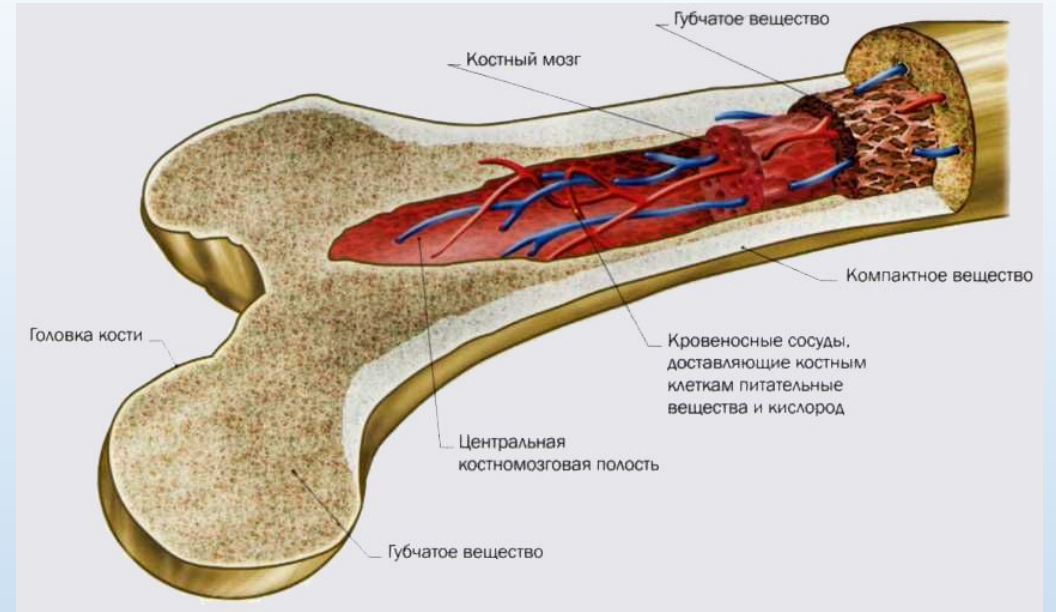
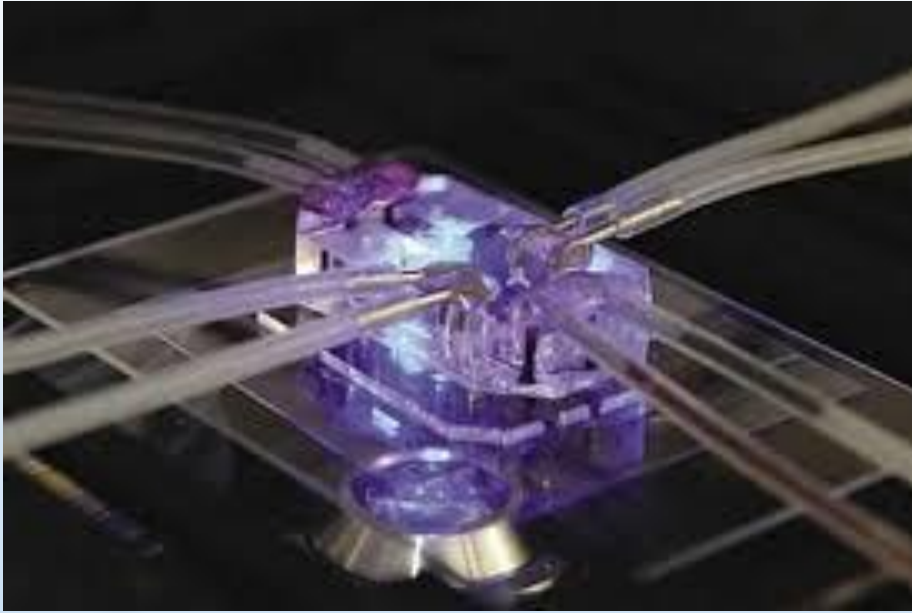
В данных условиях, сообщают авторы работы, эпителий создал плотный барьер с крохотными складками, напоминающими таковые в настоящем кишечнике.





Сотрудники Национальных институтов здоровья США (НИН) разработали «плаценту на чипе» для того, чтобы лучше изучить роль этого органа во время беременности. Устройство, имитирующее структуру и функции плаценты, моделирует процесс передачи питательных веществ от матери к плоду.





Дональд Ингбер, исследователь из Гарвардского института биоинженерии разработал устройство «костный мозг на чипе».

Костный мозг, среди прочего, это место образования клеток крови. Радиационное воздействие и многие токсичные химические вещества наиболее остро поглощаются именно в нем. Такие воздействия часто приводят к «раку крови» - лейкемии и лимфоме, при которых больные клетки размножаются и затем распространяются в кровь или лимфу.

Многие вирусы, которые заражают отдельные органы, находятся в белых кровяных тельцах, откуда они могут добираться до всех частей организма.

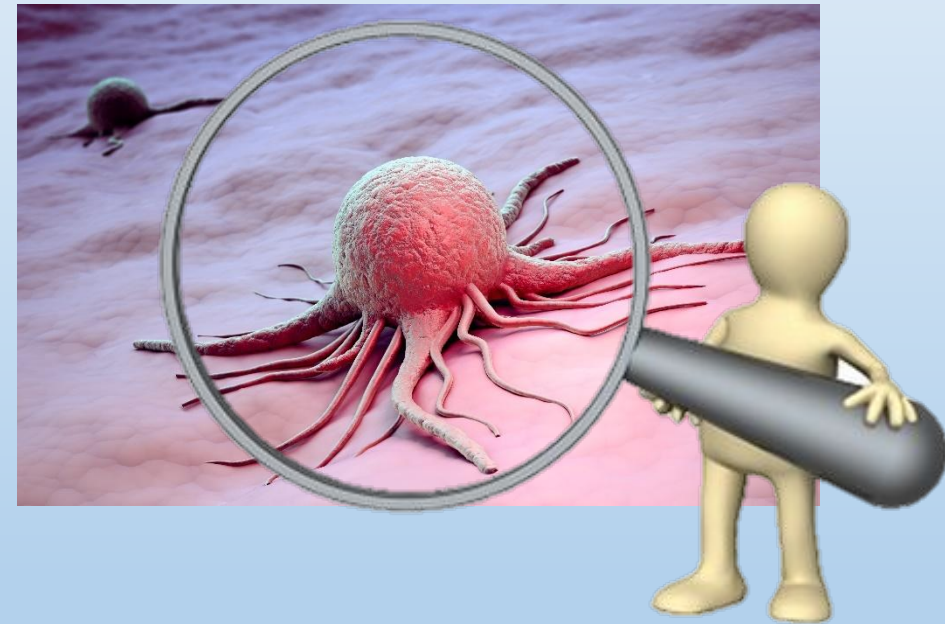
В моделях используются линии раковых клеток.

Выбор основан на том, что любая тестовая система должна быть как можно более стандартизованной, чтобы она воспроизводилась в любой точке мира и в любой лаборатории.

Надо везде иметь абсолютно одинаковые условия для тестирования одного и того же препарата. Раковые линии клеток полностью отвечают этому требованию: они культивируются одинаково по стандартной методике в любой лаборатории мира, достать их легко - есть банки таких линий клеток, они хорошо изучены.

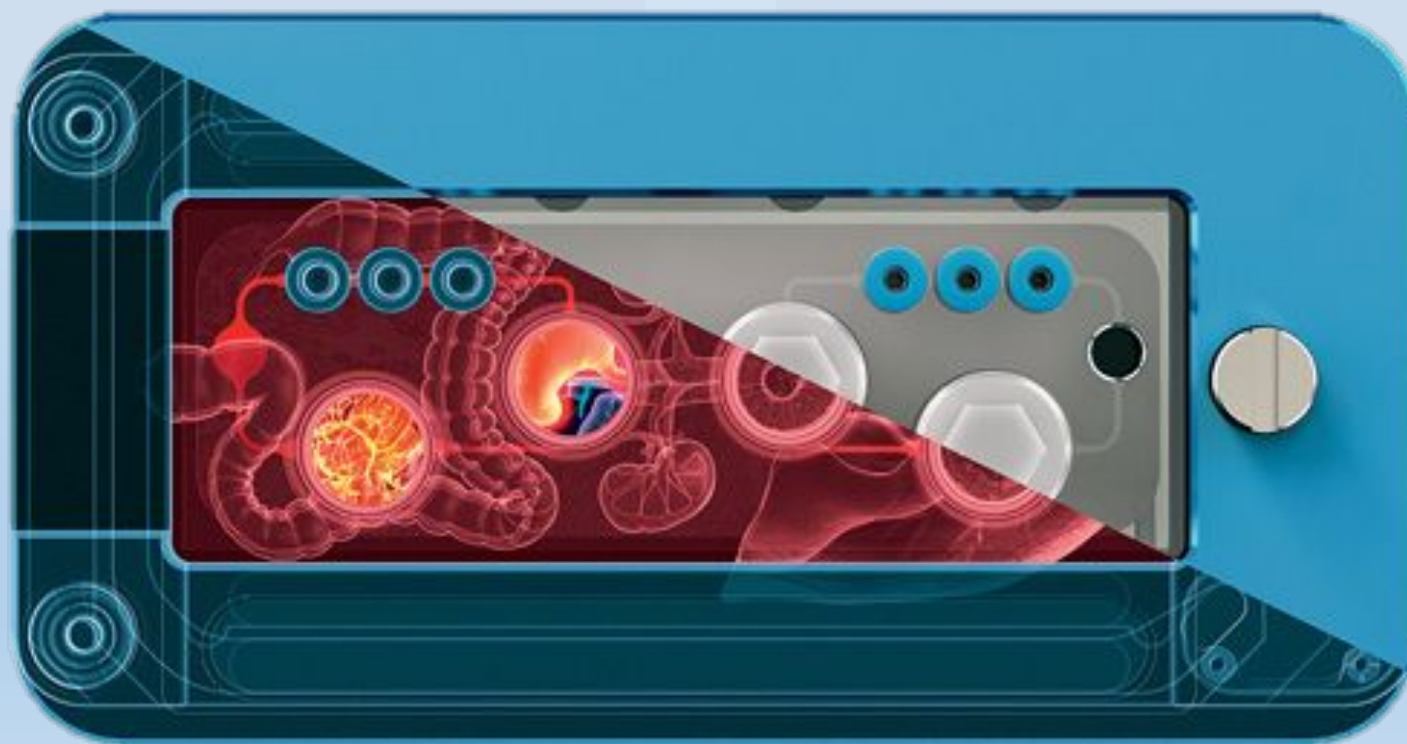
Линия клеток «Caco-2», из которых моделируют кишечник.

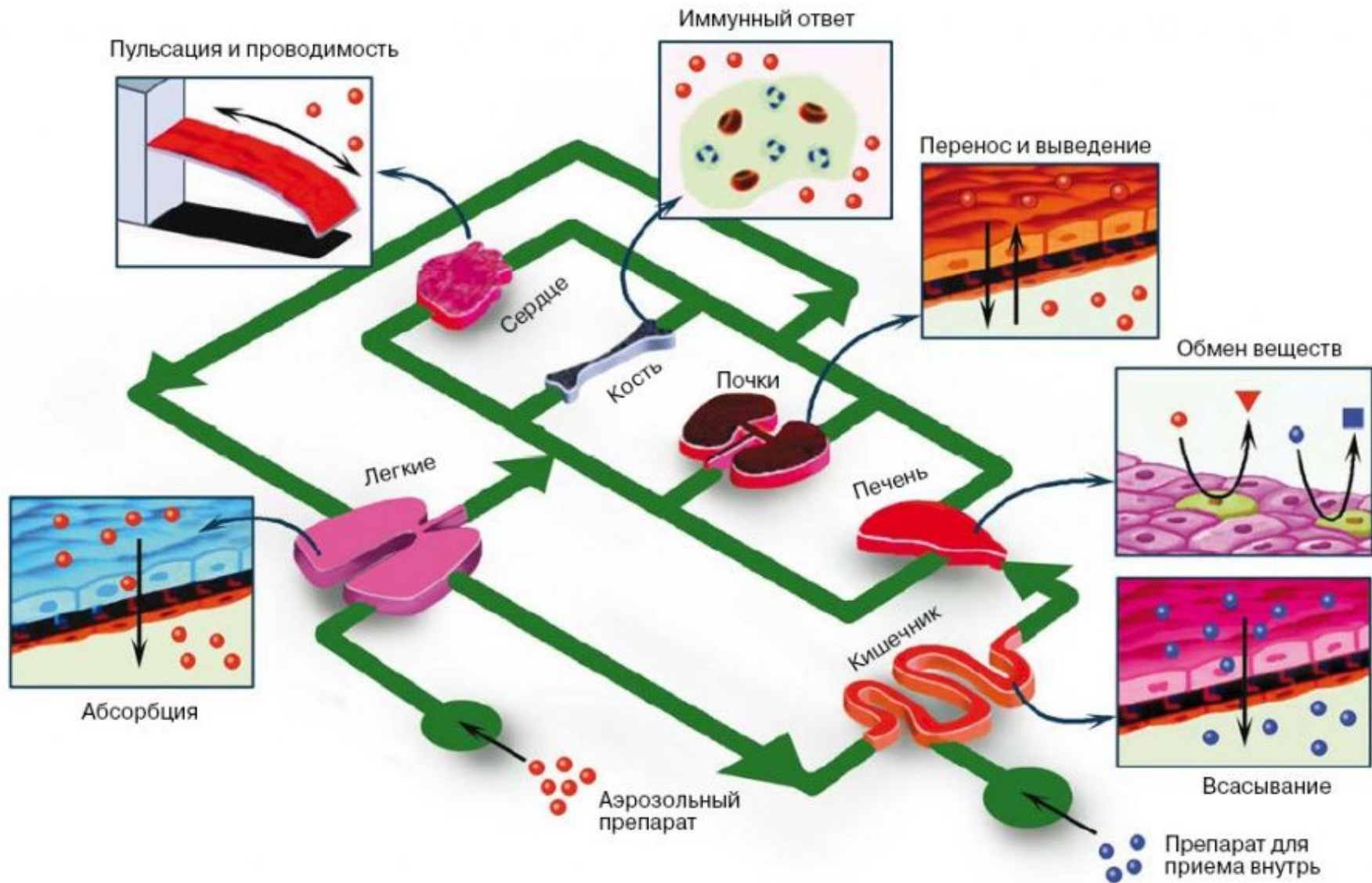
Задача разработчиков найти линию клеток, раковую или иммортализованную, которая будет делать то же самое, что и клетка печени, но с которой будет легче работать. Раковые клетки быстрее растут и дольше живут. Но главное - они стандартные, одинаковые везде. И это дает возможность сравнивать результаты.



Основная задача:
объединить на одном
чипе клетки,
моделирующие разные
органы человека

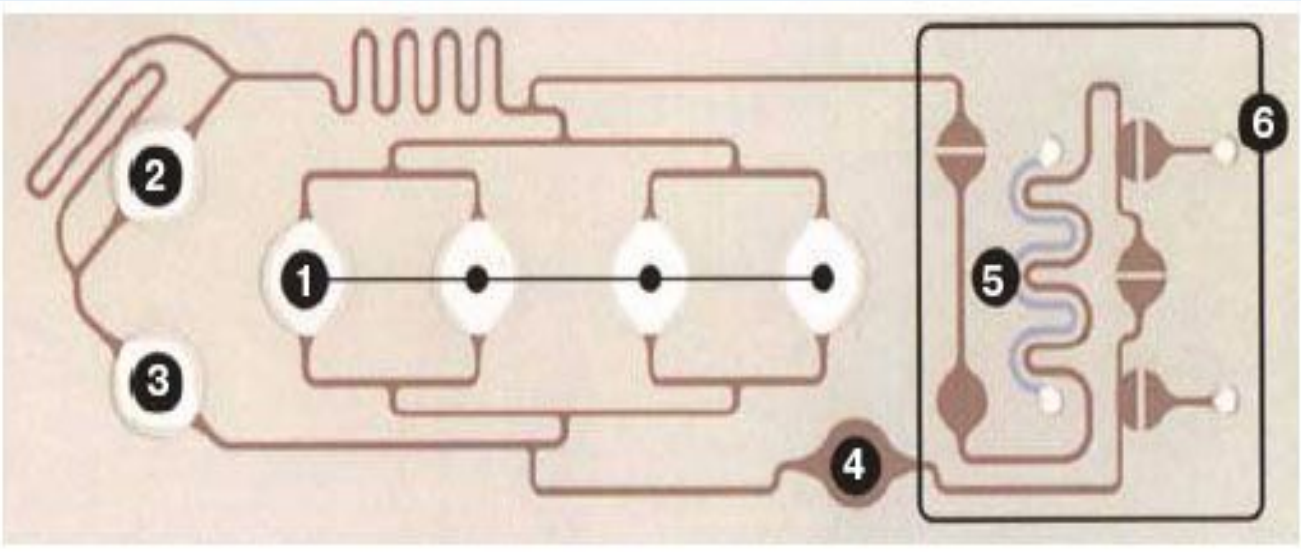
Создать
мультиорганный чип, или
«человека на чипе».





Так схематически выглядит концепция «Человек на чипе» (Human-on-a-chip), принятая сегодня в мире. На одном чипе располагают миниатюрные клеточные модели органов человека и наблюдают за их реакцией на новые вещества

Так появилась русская программа «Микробиореактор "Гомункулус"», которая начала стремительно развиваться.



Рабочая часть чипа «Гомункулус» — тонкая полимерная матрица из полидиметилсилоксана, в которой размещают клеточные модели органов:
1 — ячейка для почки, сердца, мозга, кожи, легких;
2 — кишечник;
3 — печень;
4 — расширительная камера,
5 — канал для обогащения углекислым газом;
6 — клапаны, обеспечивающие циркуляцию жидкости в системе

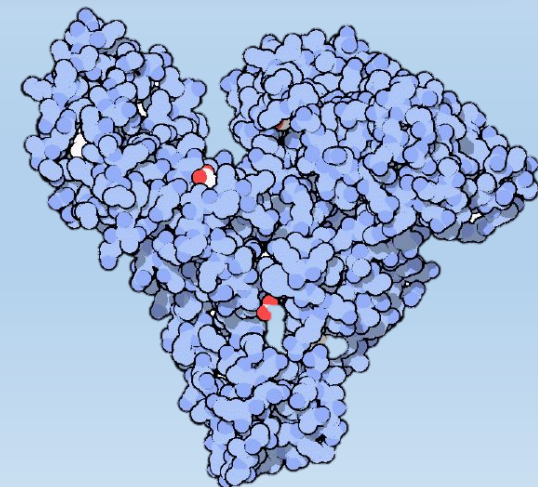
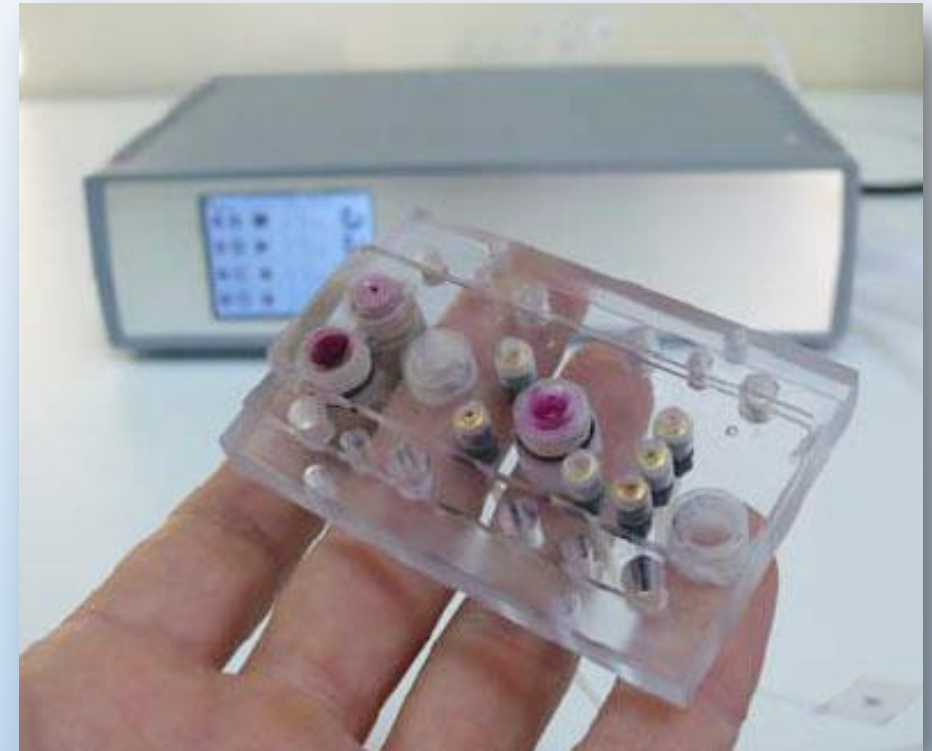


Чип живет своей жизнью, а исследователи внимательно наблюдают за ним, регулярно оценивая и измеряя самые разные параметры системы:

- концентрацию глюкозы
- лактата
- метаболитов
- кислорода
- pH среды

Например:

Если отмечается отрицательное влияние на клетки печени, то они начнут синтезировать специальные структурные белки, чтобы клетки сохранить клеточную структуру. А если клетки функционируют хорошо, то в системе появится альбумин и цитохромы



Исследователи из компании «[Биоликсум](#)» поставили себе амбициозную задачу — отразить на одном чипе работу и взаимодействие всех органов, на которые может повлиять лекарство. Они уже получили систему, моделирующую шесть самых важных органов, состояние которых прежде всего волнует разработчиков лекарств:

кишечник, печень, легкие, сердце, мозг и кожу.

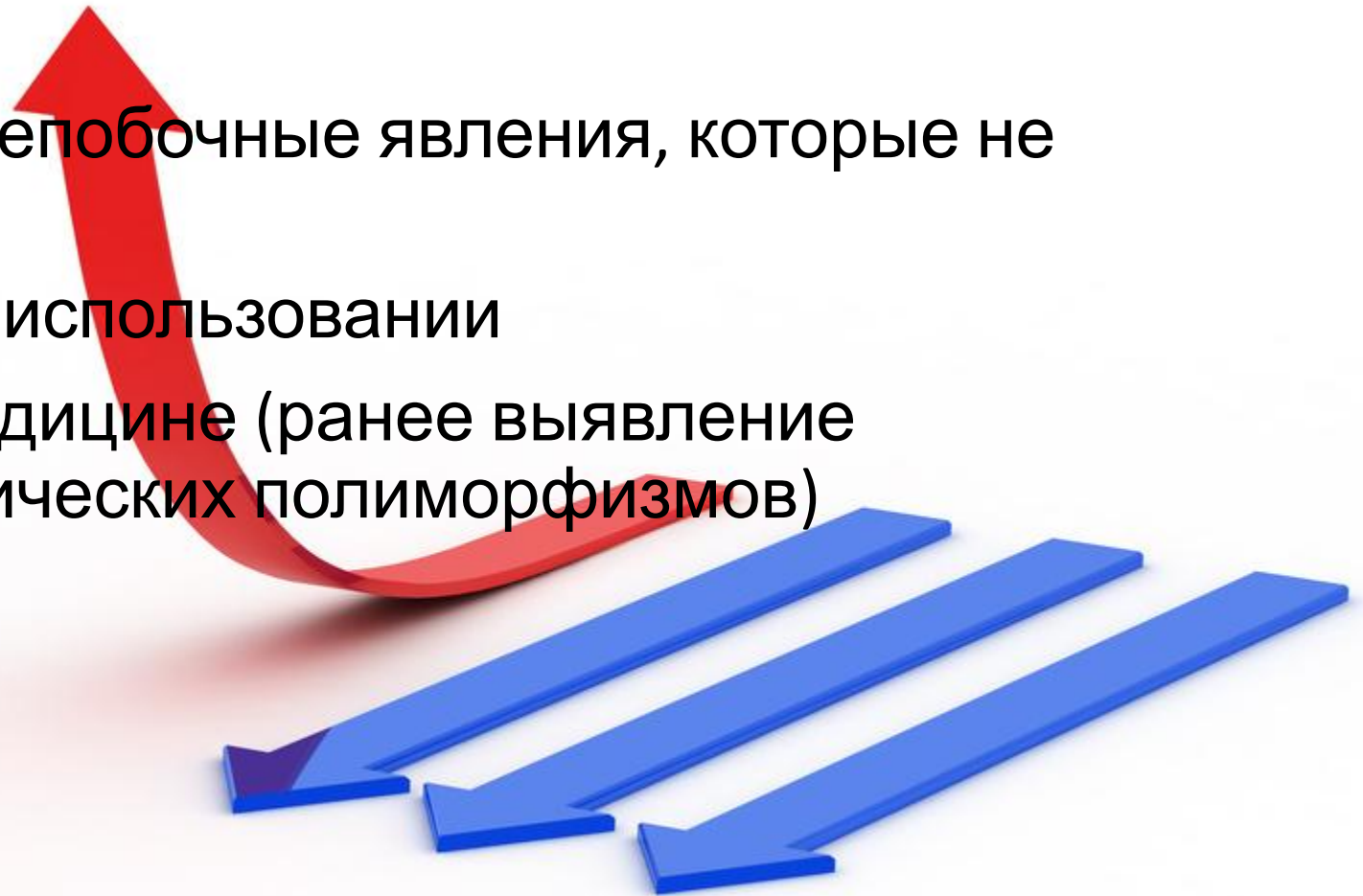
В такой системе можно изучать, куда попадет лекарство, если его вводить внутривенно, перорально или наносить на кожу, а также следить за временем жизни его молекул в организме. Например, после прохождения через клетки печени лекарство должно метаболизироваться, чтобы его концентрация в крови со временем уменьшалась.



Выводы:

Методика «чип-органов» имеет неоспоримые преимущества в виде:

- Экономической выгоды в сравнении с экспериментами на животных
- Возможности выявить такие побочные явления, которые не проявляются у животных
- Простота и компактность в использовании
- Путь к индивидуальной медицине (ранее выявление непереносимостей и генетических полиморфизмов)



Выводы

Несмотря на все свои плюсы метод имеет и определенные недостатки и ряд вопросов требующих решения

- Малое количество органов созданных на данный момент
- Необходимость обучения персонала
- Является первичным этапом, но не заменяет клинические испытания
- Невозможность симулировать весь объем процессов протекающих в живом организме

