

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-95

## КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ИММУНОДЕФИЦИТНЫМ МЫШАМ

### XENOTRANSPLANTATION OF HUMAN HEMATOPOIETIC STEM CELLS INTO IMMUNODEFICIENT MICE

Д. С. Кульчановская<sup>1</sup>, Ю. С. Алексеева<sup>1</sup>, А. А. Шувалова<sup>1</sup>, И. Н. Гапоненко<sup>2</sup>, В. О. Лаушкина<sup>2</sup>,  
Д. Ю. Ивкин<sup>1</sup>, А. И. Шакирова<sup>2</sup>, К. В. Лепик<sup>2</sup>, А. Р. Муслимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

<sup>2</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

D. S. Kulchanovskaya<sup>1</sup>, Yu. S. Alekseeva<sup>1</sup>, A. A. Shuvalova<sup>1</sup>, I. N. Gaponenko<sup>2</sup>,  
V. O. Laushkina<sup>2</sup>, D. Yu. Ivkin<sup>1</sup>, A. I. Shakirova<sup>2</sup>, K. V. Lepik<sup>2</sup>, A. R. Muslimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

<sup>2</sup>R. M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation,  
I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

✉ albert.muslimov@pharminnotech.com

#### **Аннотация**

Проведена апробация ксенотрансплантации CD34+ гемопоэтических стволовых клеток человека иммунодефицитным мышам. Показана высокая эффективность приживления донорского материала без сопутствующих осложнений. Представленная модель может быть перспективна для доклинических исследований генной и клеточной терапии.

#### **Abstract**

Xenotransplantation of CD34+ human hematopoietic stem cells into immunodeficient mice was tested. High engraftment efficiency of donor cells was demonstrated without associated complications. This model appears promising for preclinical studies in gene and cell therapy.

#### **Введение**

Генная и клеточная терапия является одной из наиболее быстро развивающихся и перспективных областей медицины, однако ключевой проблемой при внедрении инновационных терапевтических стратегий в клиническую практику остается обеспечение безопасности и эффективности разрабатываемых продуктов. Решение данной задачи требует проведения доклинических исследований на животных моделях, направленных на оценку терапевтической эффективности и потенциальных рисков.

Разрабатываемая гуманизированная модель на основе линии мышей с генетическим фоном *NOD/Scid* потенциально может стать универсальной базовой платформой, на которой впоследствии можно будет создавать новые модели патологических процессов: гематологические и солидные онкологические заболевания, реакция «трансплантат против хозяина», ряд аутоиммунных патологий. Используемая линия мышей представляется перспективной для ксенотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток человека, демонстрируя высокую эффективность приживления трансплантата без необходимости предварительного кондиционирования. Эти животные отличаются глубоким иммунодефицитом, который характеризуется отсутствием зрелых лимфоцитов, что сопровождается значительным снижением активности системы комплемента и выраженным ослаблением макрофагального фагоцитоза в отношении ксеногенных (человеческих) клеток. Целью работы является оценка эффективности приживления человеческих гемопоэтических стволовых клеток после трансплантации иммунодефицитным мышам в контексте разработки базовой гуманизированной животной модели *in vivo*.

#### **Материалы и методы**

В исследовании были использованы иммунодефицитные мыши, несущие мутации в генах *Prkdc* (тяжелый комбинированный иммунодефицит), *Il2rg* (отсутствие зрелых Т-, В- и NK-клеток). Для создания ксенографтной модели гемопоэза человека использовались образцы отобранных методом магнитной сепарации CD34+ гемопоэ-

тических стволовых клеток человека периферической крови здорового донора. Животным из экспериментальной группы ( $n = 4$ ) были внутривенно введены CD34+ клетки в дозе  $2 \times 10^6$ , с чистотой популяции 77 %. Контрольная группа животных ( $n = 1$ ) получила эквивалентный объем физиологического раствора внутривенно. Клинический осмотр и взвешивание животных проводились еженедельно, с целью оценки общего состояния животных и выявления специфических посттранспланационных осложнений. Оценка эффективности приживления была проведена методом проточной цитофлуориметрии образцов костного мозга, селезенки и периферической крови животных, полученных после завершения эксперимента (неделя 20 после проведения ксенотрансплантации). Все процедуры были выполнены в строгом соответствии с международными и локальными этическими стандартами работы с лабораторными животными.

### **Результаты и обсуждение**

По результатам еженедельных клинических осмотров животных после проведения процедуры ксенотрансплантации признаков неблагополучия по оцениваемым параметрам зарегистрировано не было. Была зафиксирована еженедельная прибавка в массе тела в пределах видовой нормы, признаки реакции «трансплантат против хозяина» отсутствовали. Данные, полученные в результате проведения проточной цитофлуориметрии, показали, что доля клеток hCD45+ в костном мозге животных экспериментальной группы составляет  $90,49 \pm 2,88$  %, в селезенке  $64,81 \pm 2,35$  %, в периферической крови  $19,09 \pm 7,27$  %, что демонстрирует смешанный донорский химеризм. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в выбранной экспериментальной модели.

### **Выводы**

Разработанная модель гуманизации, основанная на ксенотрансплантации CD34+ гемопоэтических стволовых клеток человека иммунодефицитным мышам, может стать базовой платформой для дальнейших исследований в контексте доклинической разработки продуктов генной и клеточной терапии.