

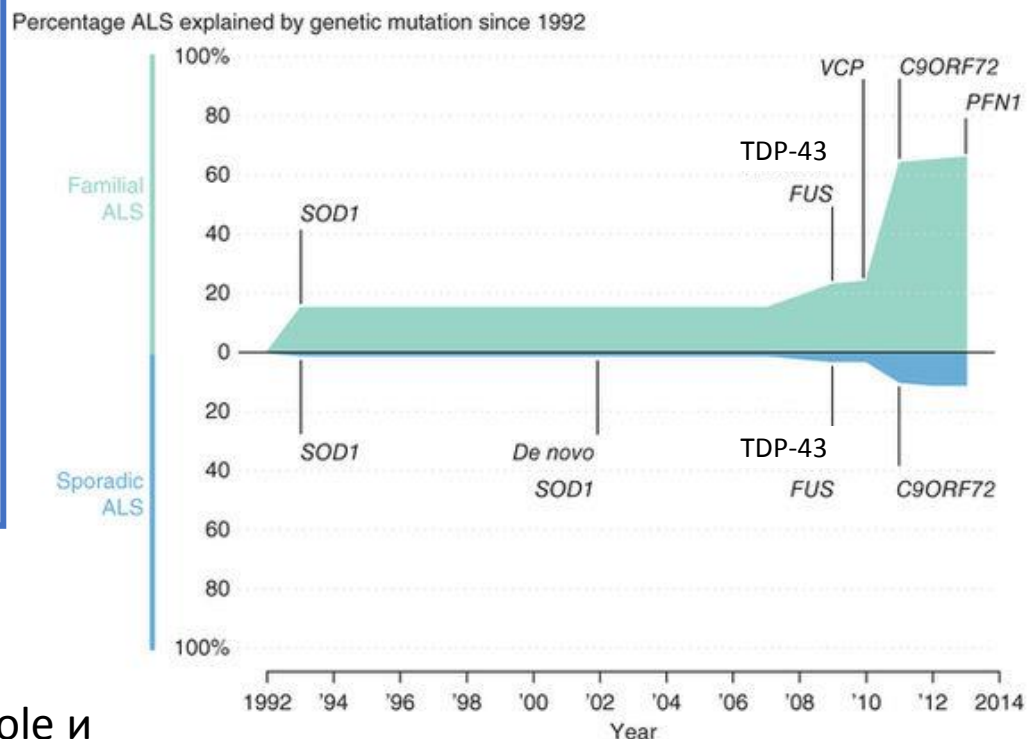
Использование трансгенной линии мышей FUS[1-359], моделирующей боковой амиотрофический склероз, для отбора потенциальных лекарственных препаратов



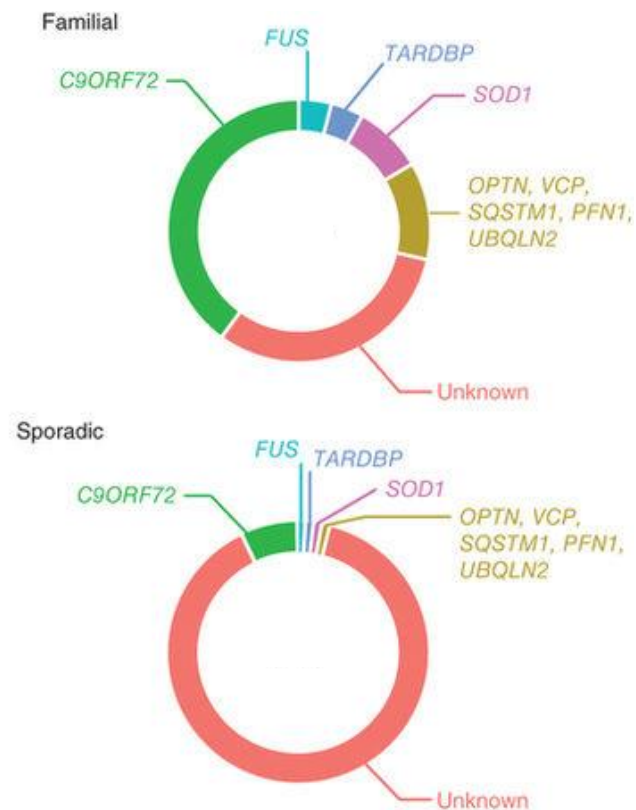
Кафедра общей и клеточной биологии МБФ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Кухарский Михаил Сергеевич

Боковой амиотрофический склероз

- 1-2 на 100 000 человек
- 2-5 лет продолжительность симптоматической стадии
- 5-10 % семейных случаев
- Селективная потеря верхних и нижних двигательных нейронов



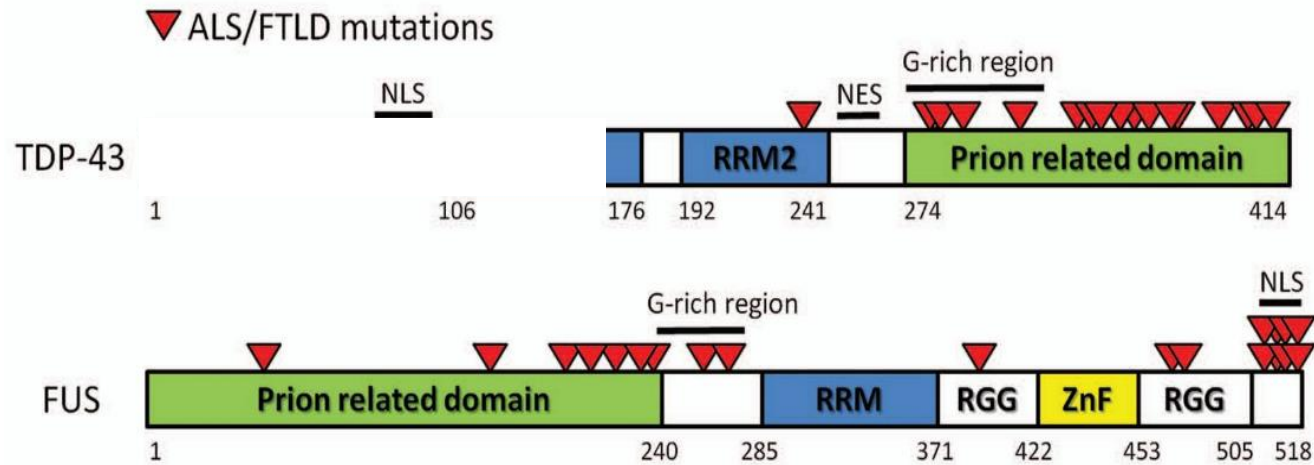
[Renton A.E. et al., 2014, Nat Neurosci]



Одобрено два препарата Riluzole и Edaravone с незначительным эффектом

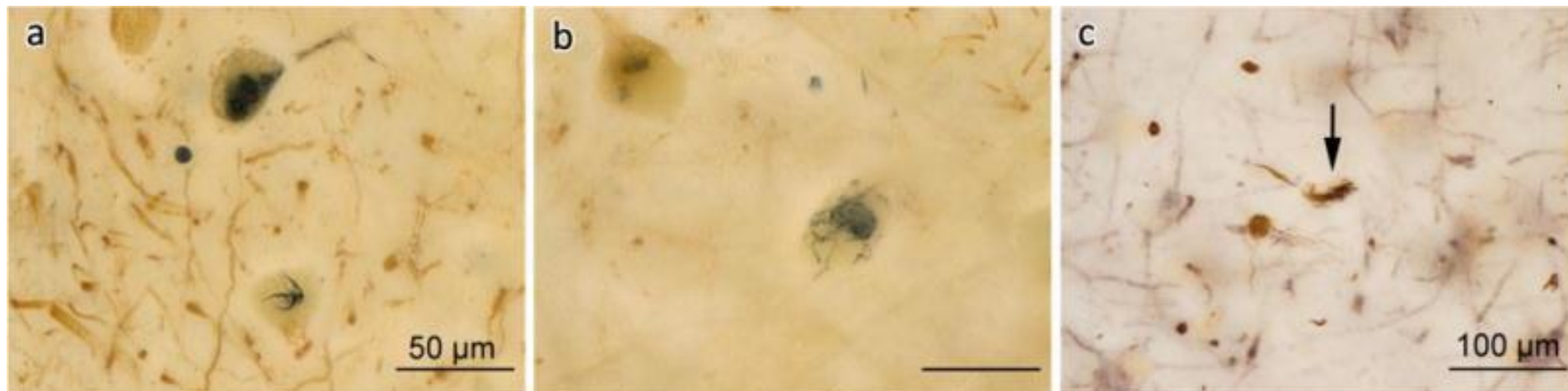


Белки TDP-43 и FUS



TDP-43 и FUS это РНК/ДНК связывающие белки
Способны агрегировать и формировать
патогистологические включения

Структура белков TDP-43 и FUS [Udan M. et al., 2011, Prion]



Агрегаты TDP-43 в спинном мозге пациентов с БАС [Brettschneider J. et al., 2014, Acta Neuropathol]

Конструирование трансгенной кассеты

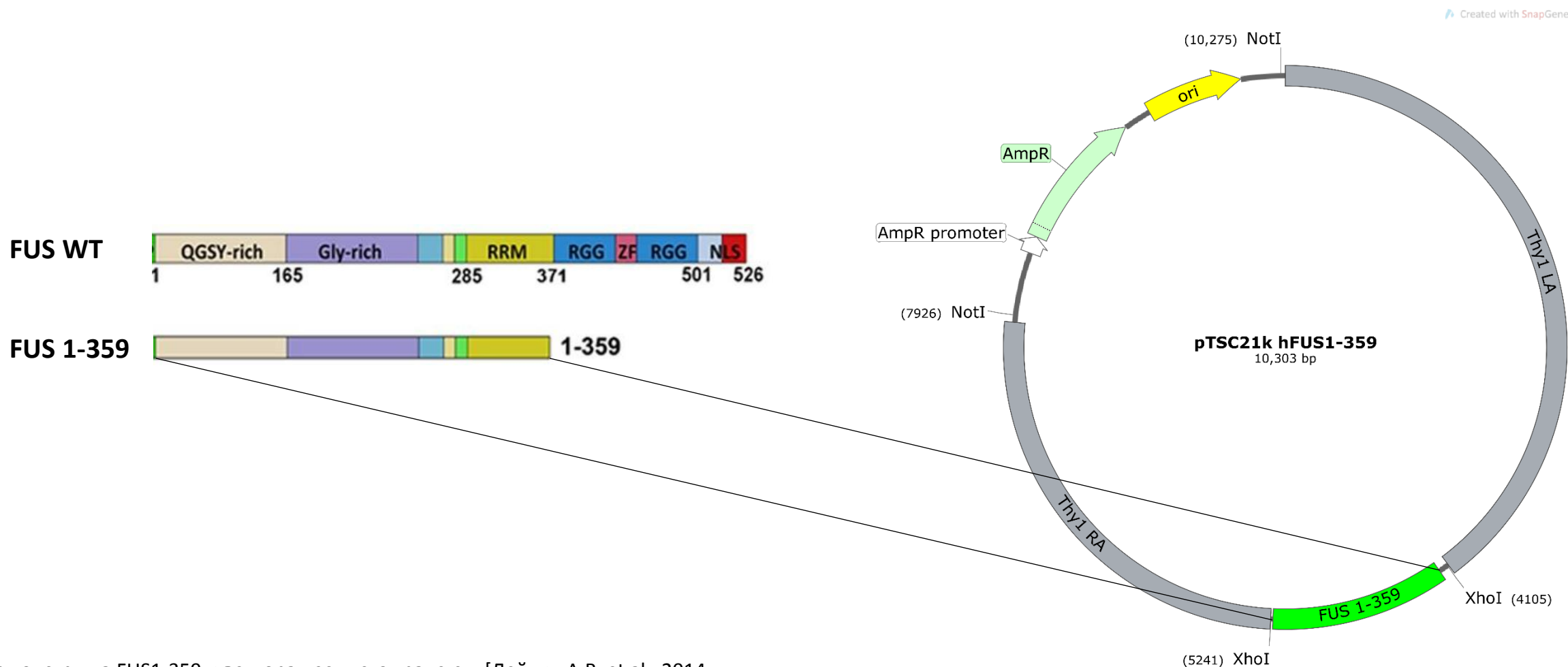


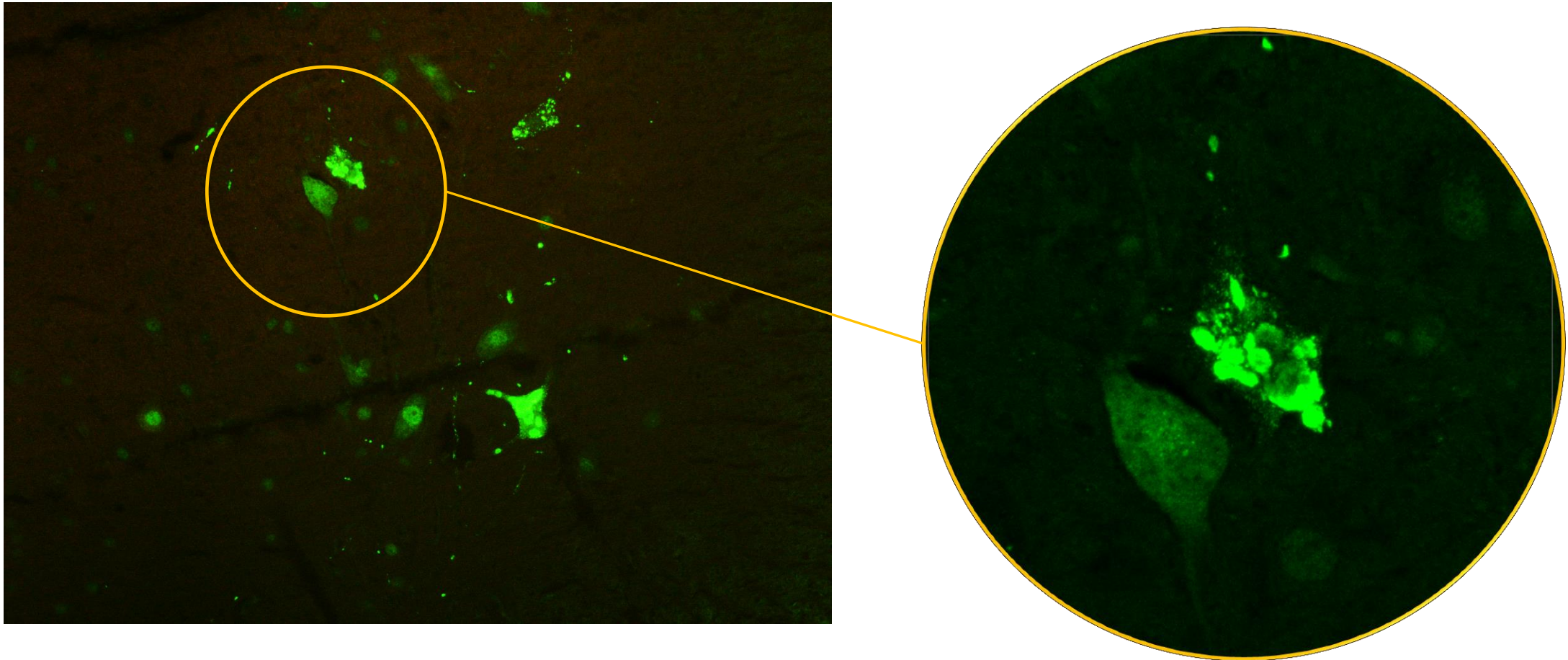
Схема конструктора FUS1-359 и вектора несущего трансген [Дейкин А.В. et al., 2014, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова].

Анализ трансгенных мышей Thy-1/FUS 1-359

- Продолжительная бессимптомная стадия (около 4 месяцев)
- Стремительное прогрессия заболевания на симптоматической стадии
- Клинические признаки нейродегенеративного процесса
- Продолжительность симптоматической стадии от 7 до 18 дней
- 100% летальность (средняя продолжительность жизни 130 дней)

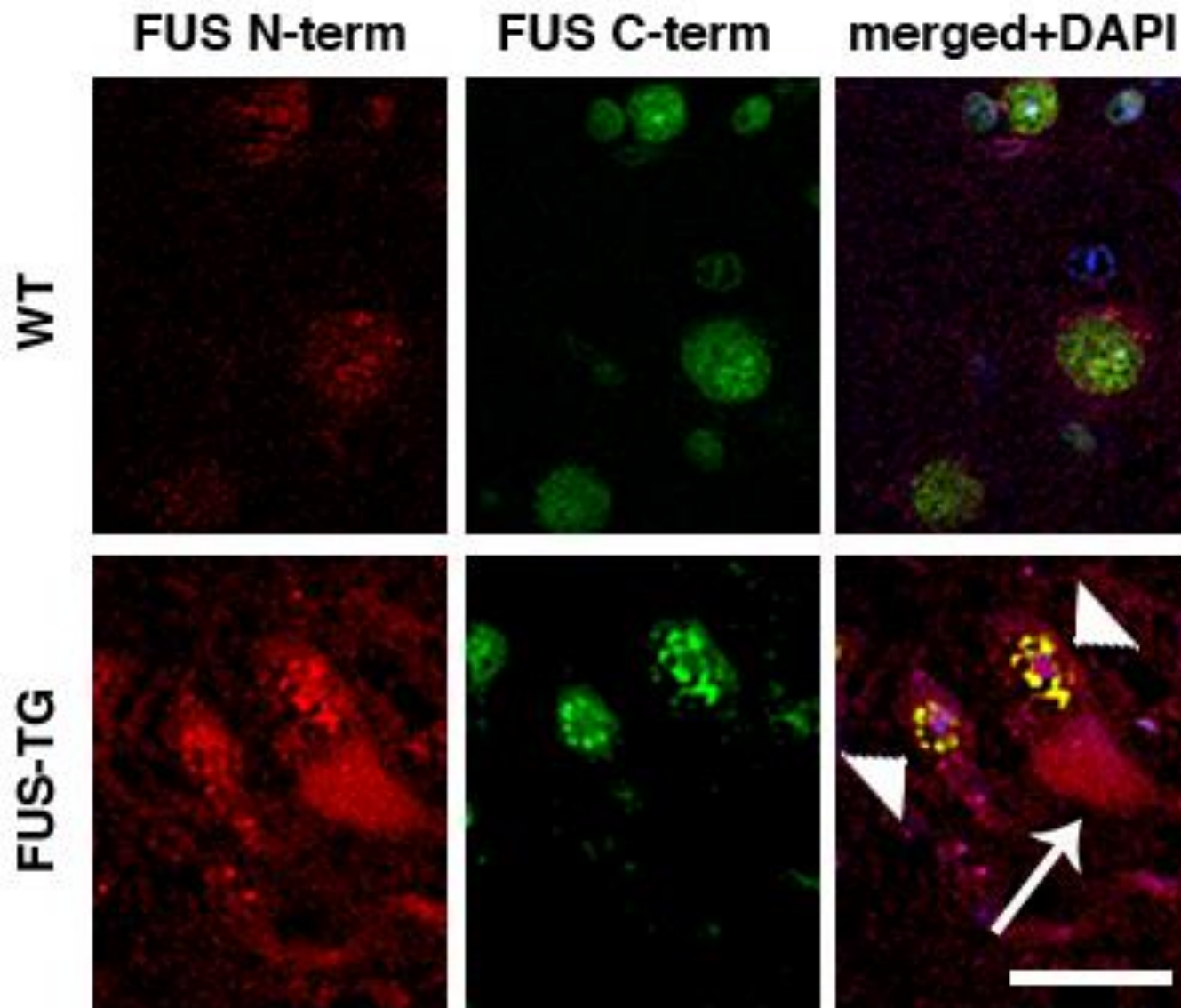


Патогистологический анализ



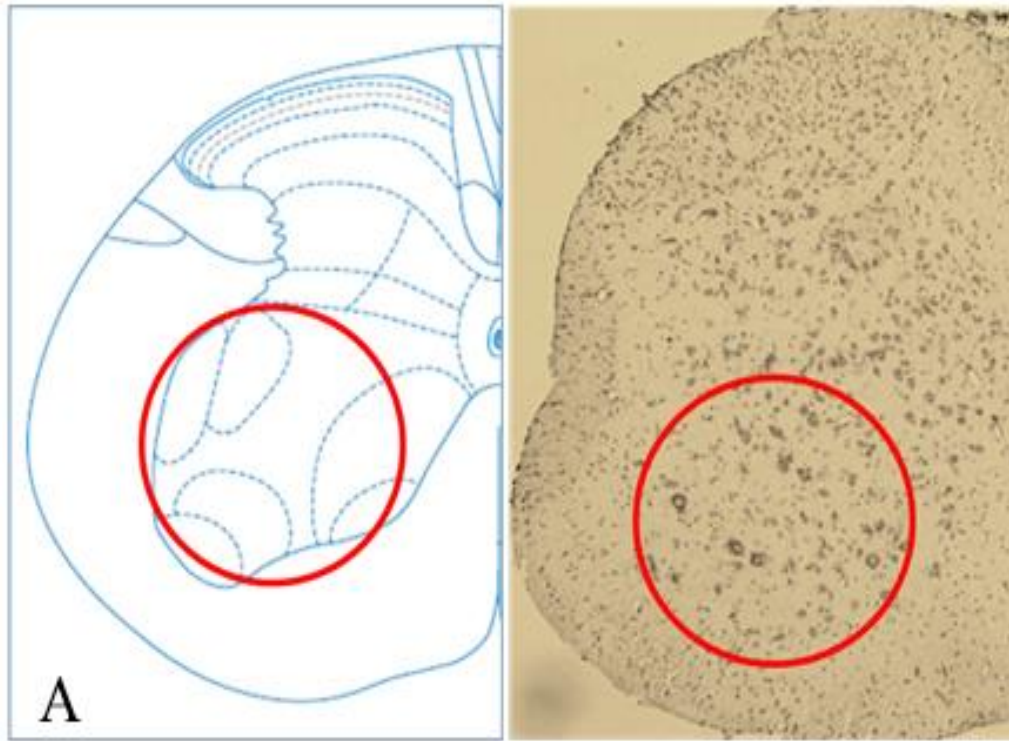
Вентральные рога спинного мозга, иммуногистохимическая окраска антителами против FUS

FUS-протеинопатия

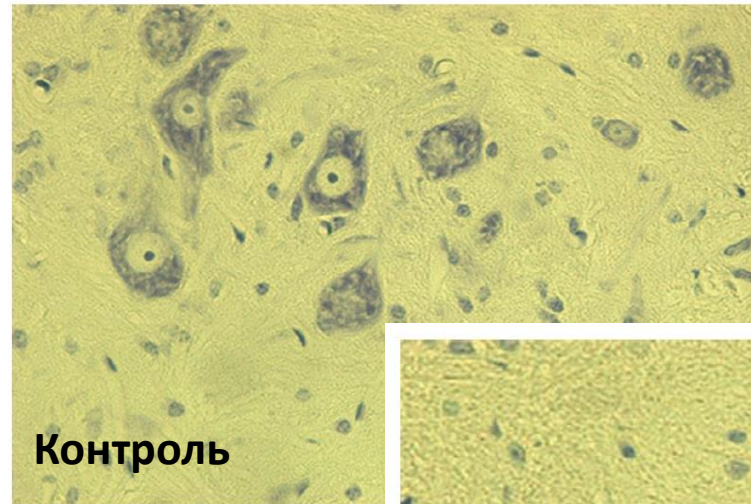


Выявление эндогенного нормального белка FUS мыши в составе патологических включений

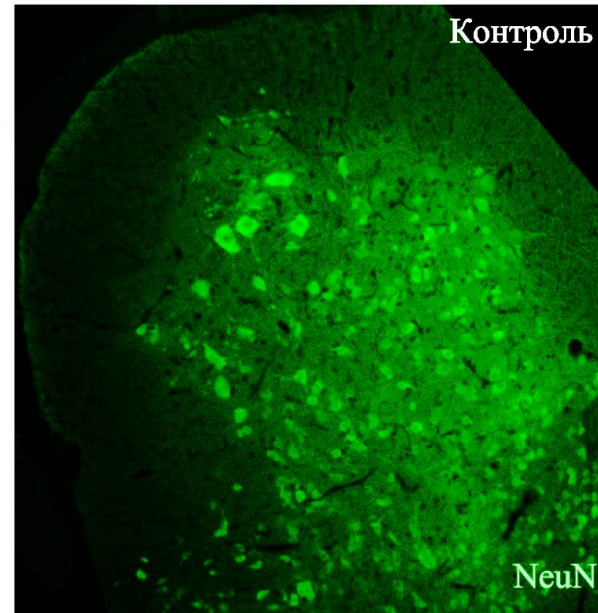
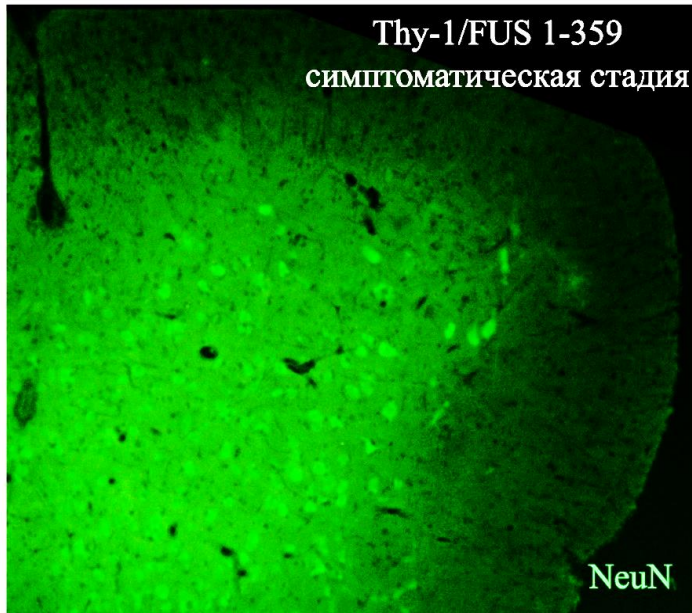
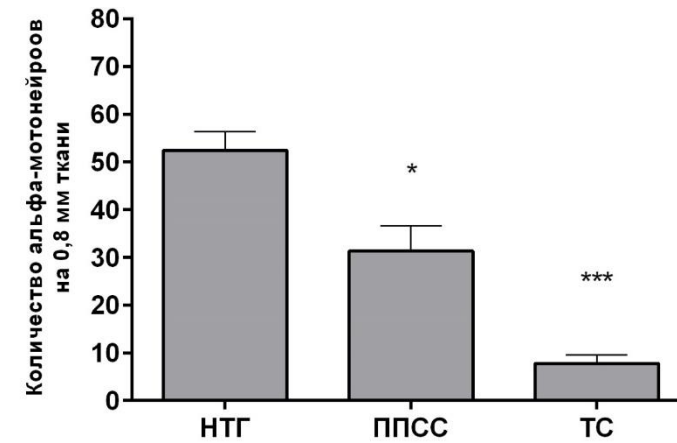
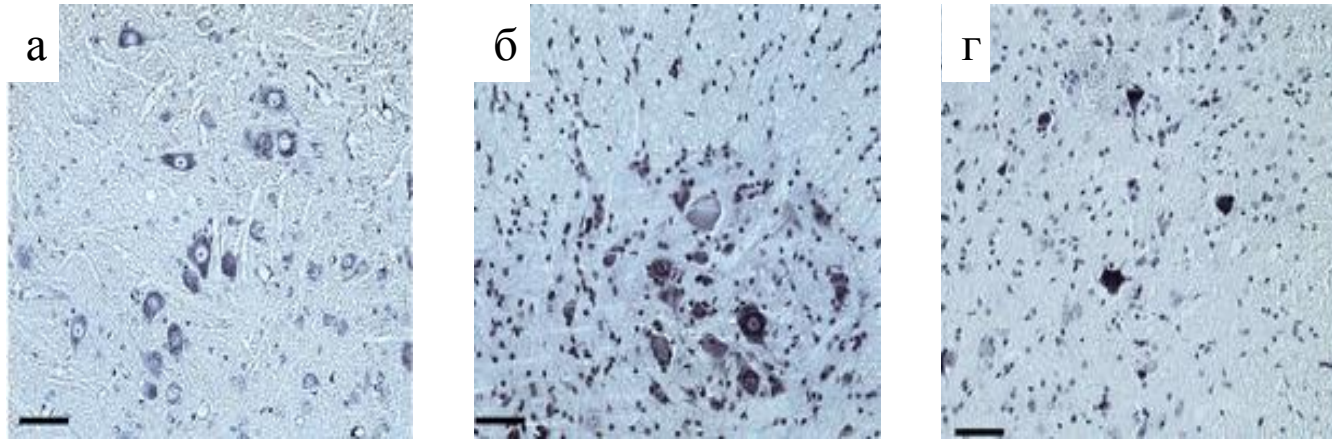
Гибель двигательных нейронов в спинном мозге THY-1/FUS 1-359 мышей



Для анализа был выбран поясничный отдел спинного мозга в зоне от третьего L3 до пятого L5 сегментов в котором осуществляли подсчет α -мотонейронов

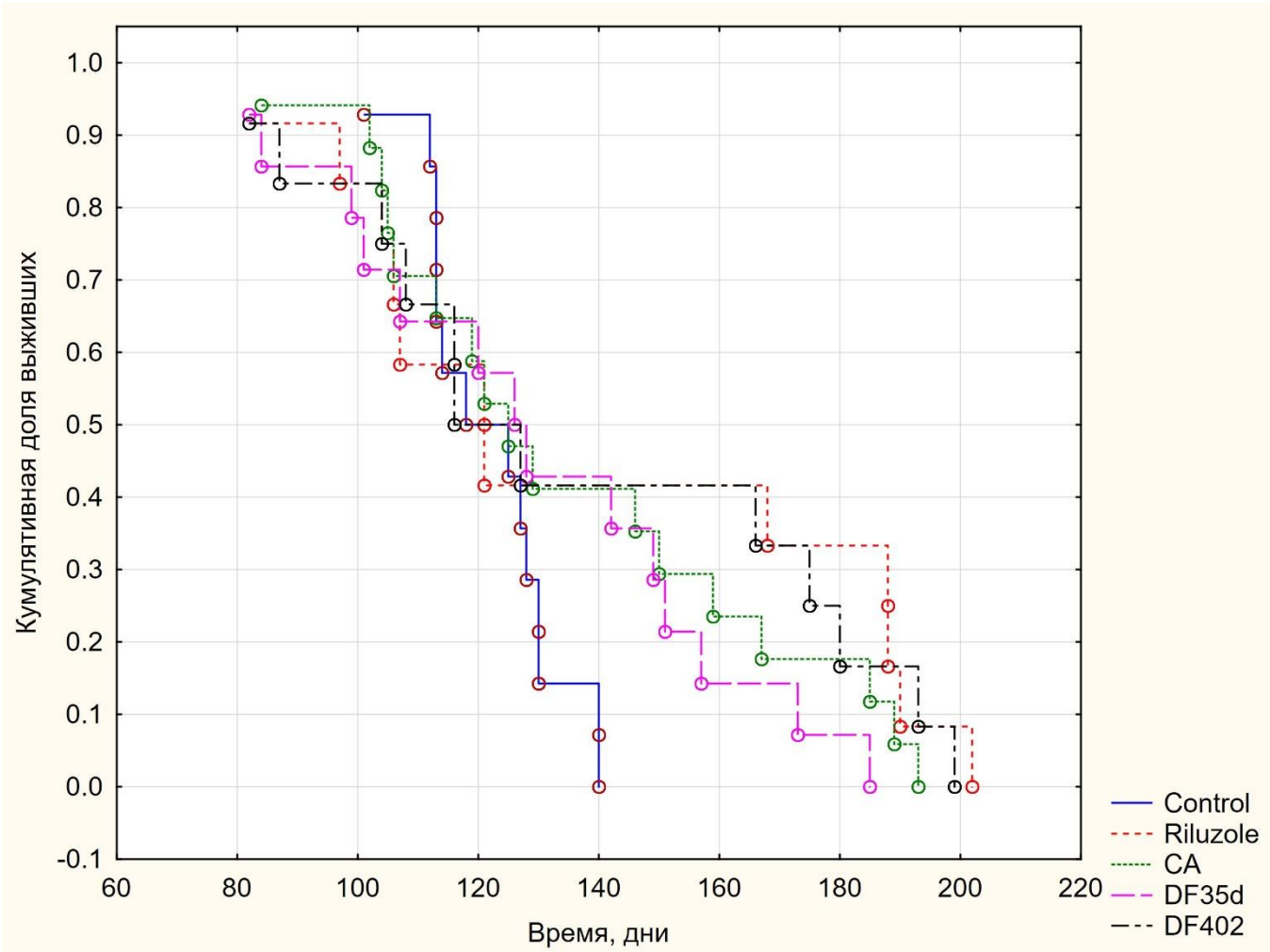


Динамика дегенерации и гибели двигательных нейронов спинного мозга у THY-1/FUS 1-359 мышей



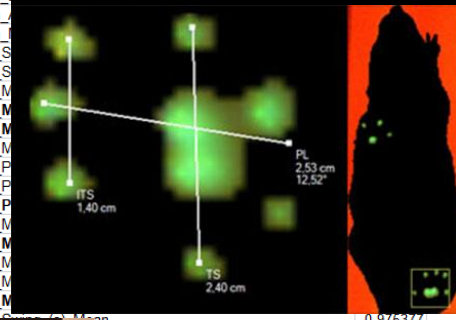
По мере прогрессии FUSопатии и накопления внутриклеточных депозитов с возрастом у трансгенных животных развиваются патологические изменения в морфологии преимущественно двигательных нейронов и наблюдается их гибель.

Тестирование новых соединений для разработки патогенетической терапии БАС



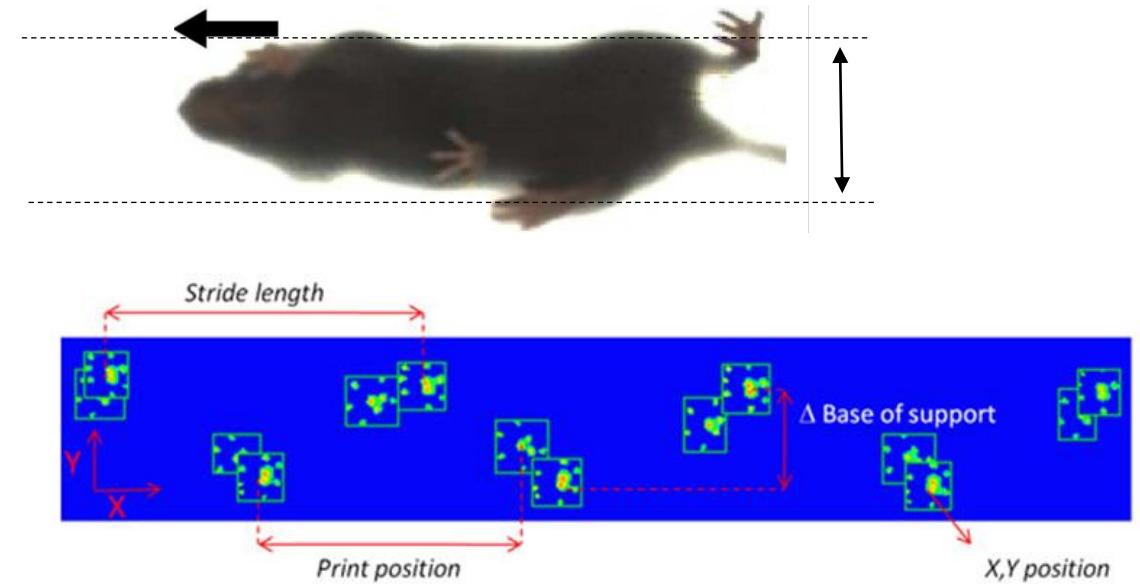
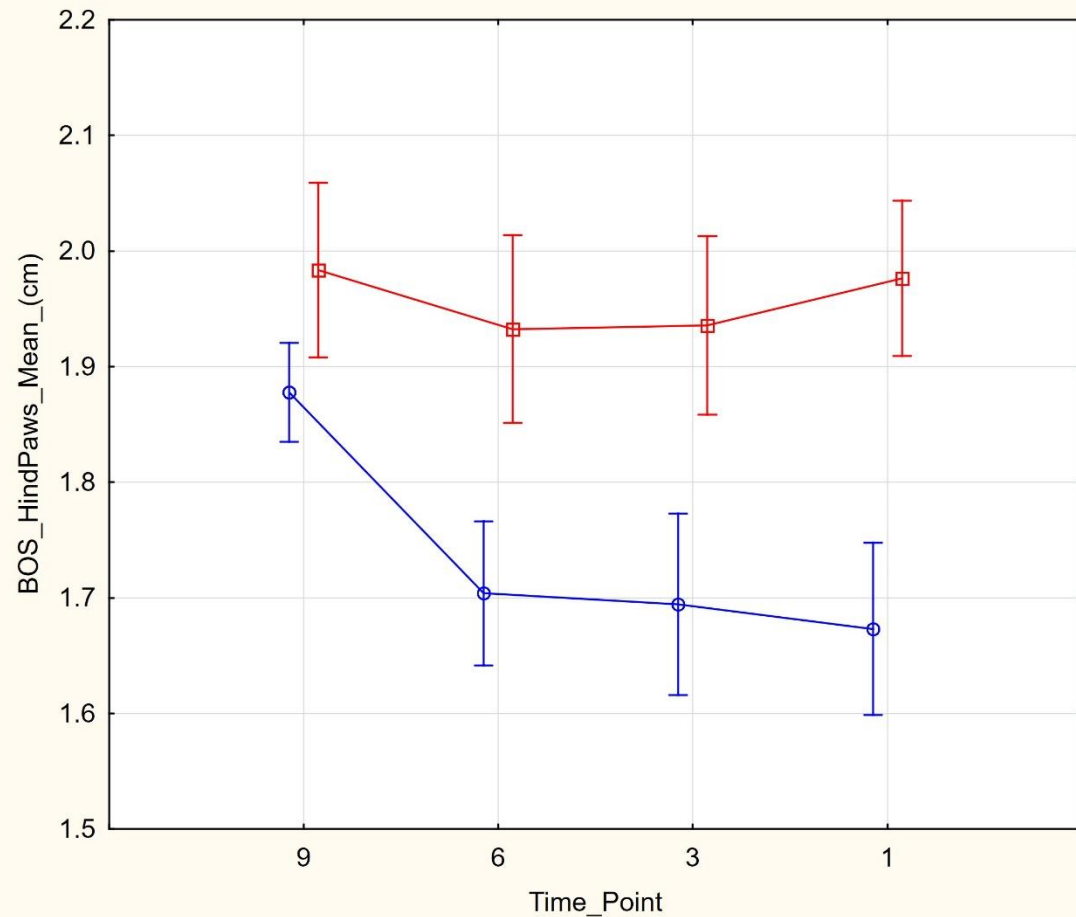
Были отобраны препараты
способные увеличивать
продолжительность жизни
модельных животных

Анализ походки, CatWalk XT



Variable	Mean	SD	Min	Max	Significance	Variable	Mean	SD	Min	Max	Significance
Run_						Run_					05
Run_						Run_					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_M						RF_M					
RF_M						RF_M					
RF_M						RF_M					
RF_P						RF_P					
RF_P						RF_P					
RF_M						RF_M					
RF_M						RF_M					
RF_M						RF_M					
RF_M						RF_M					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					
RF_S						RF_S					

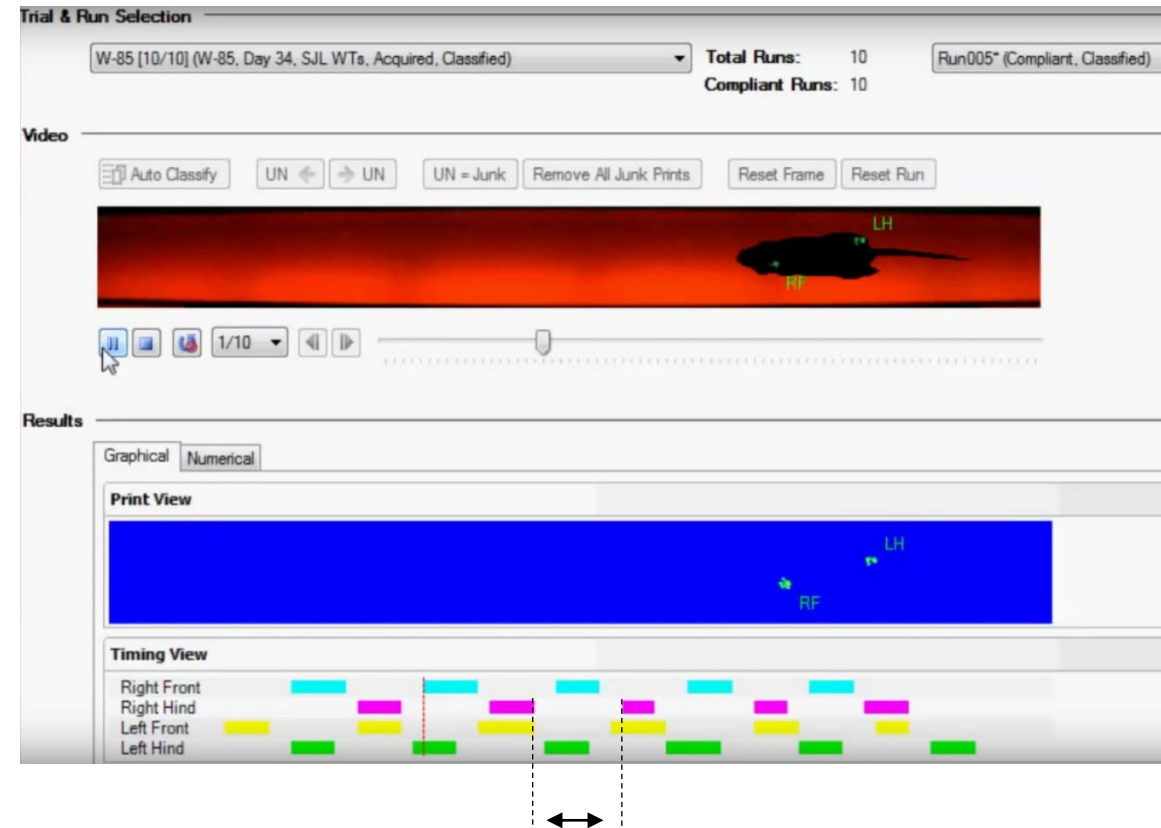
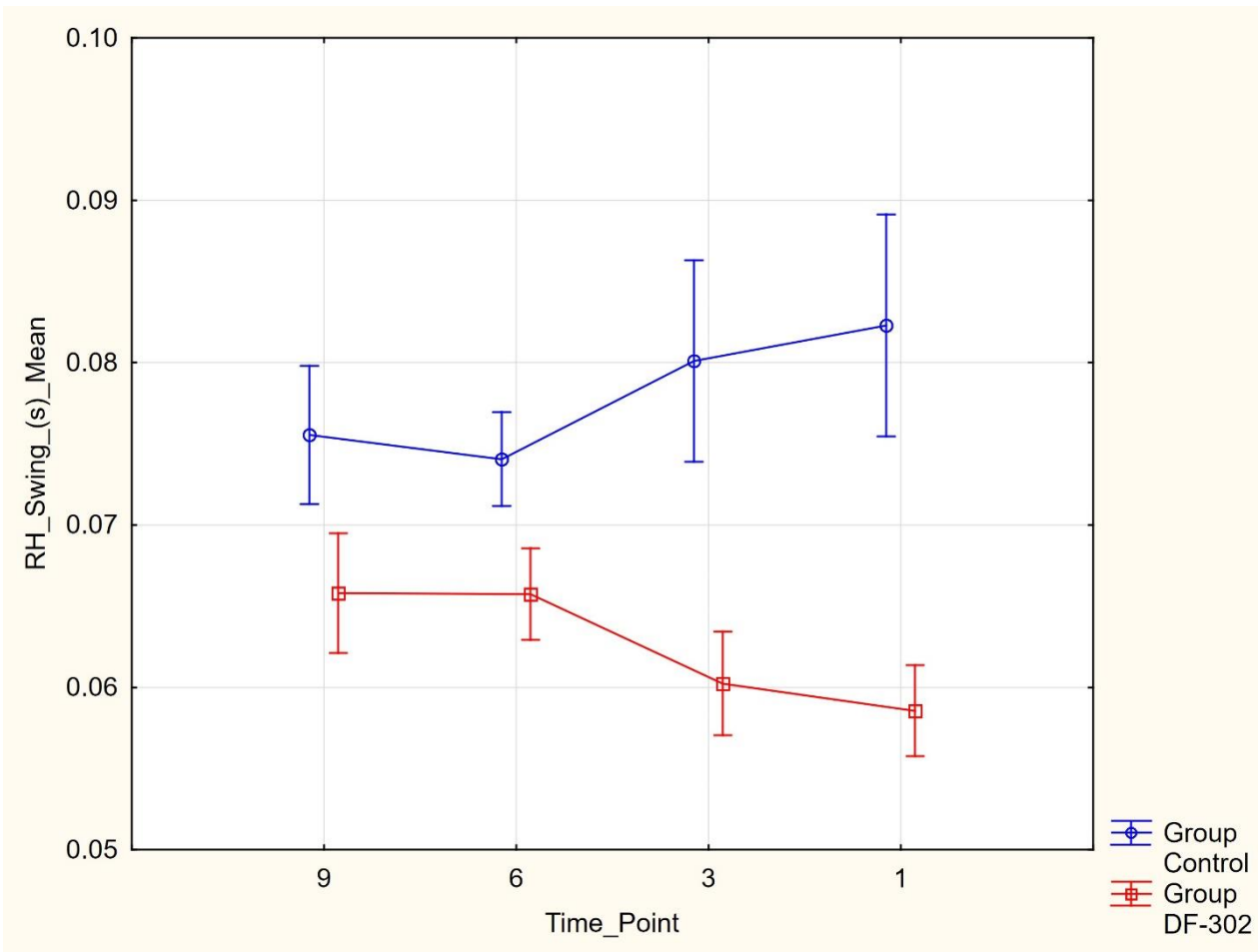
Отсроченный дебют симптоматической стадии под действием соединения DF-302



Животные получали препарат с 35 дня жизни с питьевой водой в концентрации 70 мкг/мл

Контрольная группа трансгенных животных не получавшая препарат, того же возраста

Отсроченный дебют симптоматической стадии под действием соединения DF-302



В работе принимали участие

Овчинников Р.К.

Шелковникова Т.А.

Дейкин А.В.

Роман А.Ю.

Чапоров К.Д.

Устюгов А.А.

Бухман В.Л.

Нинкина Н.Н.



