

Предсказание клинической судорожной активности на ранних этапах разработки лекарств

Источник: FierceBiotech

Оригинал: <https://www.fiercebiotech.com/sponsored/predicting-clinical-seizure-liability-earlier-drug-development>

3D-органойды

ИИ-моделирование

безопасность препаратов

нейротоксикология

разработка лекарств

фармакология

Токсичность центральной нервной системы (ЦНС) составляет 25% от всех сбоев безопасности в процессе открытия и разработки лекарств, однако она редко выявляется в ходе стандартных токсикологических исследований по правилам Надлежащей лабораторной практики (GLP)¹. Риск судорог остаётся одним из наиболее сложных для прогнозирования побочных эффектов со стороны ЦНС до воздействия на человека, поскольку 2D-клеточные анализы и модели на животных не могут адекватно измерять активность человеческого мозга.

Судороги возникают из-за нестабильности нейронных сетей, вызванной нарушениями баланса между возбуждающей и тормозной сигнализацией. Эти эффекты проявляются на уровне взаимосвязанных систем, а не изолированных клеток. В результате редукционистские модели *in vitro* и видовозависимые модели на животных часто генерируют сигналы, которые не соответствуют клиническим исходам.

Функциональная активность нейронных сетей как предиктор риска судорог

Исследование Endurance от 28bio подходит к этой проблеме иначе, задаваясь вопросом, может ли функциональная активность нейронных сетей в 3D-органоидах мозга ЦНС служить прямым предиктором риска судорог.

Исследование представляет собой ретроспективную неинтервенционную оценку 66 малых молекул с документированными клиническими исходами у человека из 120 551 пациента и известными положительными контрольными образцами. Зафиксировав анализ на известных клинических исходах, исследование спроектировано для оценки предсказательной производительности в клинически релевантном контексте. Набор препаратов включает 30 препаратов, вызывающих судороги, и 36 клинически безопасных препаратов с разнообразными механизмами действия, включая модуляторы ионных каналов, агенты нейротрансмиттерных путей и соединения с парадоксальными эффектами, что отражает сложность реальной разработки лекарств.

Вместо того чтобы полагаться на косвенные маркеры, подход измеряет вызванные препаратом изменения функциональной активности нейронных сетей с использованием человеческих кортикальных органоидов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC). Эти паттерны переводятся в количественные признаки, описывающие осцилляторное поведение, структуру всплесков и синхронизацию сети. Для дополнения функциональных данных используются молекулярные признаки, полученные из химической структуры, с применением установленных методов отпечатков. Вместе эти входные данные формируют основу модели предсказания нейротоксичности на основе искусственного интеллекта, обученной классифицировать риск судорог, изучая, как препараты возмущают нейронные системы и как эти возмущения соотносятся с клиническими исходами.

Результаты исследования Endurance демонстрируют, что 3D-органоиды мозга ЦНС предсказывают клинический риск судорог с чувствительностью 83% и специфичностью 89%. Эта производительность указывает на сильную дискриминацию между препаратами, ассоциированными с судорогами, и клинически безопасными препаратами, при этом сохраняя баланс между выявлением риска и избеганием необоснованного исключения. На практике это позволяет командам отодвигать на второй план соединения с высокой вероятностью риска судорог, одновременно снижая риск исключения клинически жизнеспособных кандидатов.

Помимо бинарной классификации, модель производит непрерывные оценки, которые стратифицируют препараты по уровню риска. Эти оценки, как правило, согласуются с известными механизмами и с клинической распространённостью событий судорог, что предполагает, что система захватывает биологически значимые градиенты, а не произвольные пороги.

Опубликованные сравнения показывают, что 3D-органоиды мозга ЦНС демонстрируют в 13 раз более высокую предсказательную производительность, чем модели на животных, и превосходят 2D-клеточные анализы.

Риск судорог как измеряемая конечная точка

Риск судорог часто рассматривается как возникающий риск, который не может быть полностью предсказан, поскольку соединения с аналогичными профилями могут значительно расходиться в клинических исходах, что отражает сложность нейронных систем.

Подход 28bio устраняет это ограничение. Включая функциональные человеческие данные, молекулярные признаки и моделирование на основе искусственного интеллекта, исследователи могут оценивать кандидатов в препараты на более ранних этапах разработки, отодвигая на второй план соединения, дестабилизирующие нейронные сети, до исследований *in vivo*, и продвигать безопасные соединения с большей уверенностью.

Для области, определяемой поздними сюрпризами, способность измерять дисфункцию до её клинического проявления представляет собой значимый прогресс.

Ссылки

1 Walker, et al. Drug discovery and development: Biomarkers of neurotoxicity and neurodegeneration. *Experimental biology and Medicine* 2018; 243: 1037-1045.

Машинный перевод. Рекомендуем сверять с оригиналом при клиническом использовании.