



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«*Российская Академия Наук*»

ПРЕЗИДИУМ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

5 декабря 2023 г.

Москва

№ 230

Нейрогенетика высших
функций мозга

┐

Президиум РАН, заслушав и обсудив доклады академика РАН Балабана П.М. «Клеточно-молекулярные механизмы памяти», заведующего Лабораторией молекулярной нейродегенерации Института биомедицинских систем и технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» доктора биологических наук Безprozванного И.Б. «Роль нейрональной кальциевой сигнализации в патогенезе болезни Альцгеймера» и заведующего Лабораторией нейрогенетики развития федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук доктора биологических наук, профессора РАН Павловой Г.В., академика РАН Пронина И.Н., академика РАН Усачева Д.Ю. «Дифференцировочная терапия – новый подход к лечению глиомы головного мозга человека», а также выступления участников дискуссии отмечает следующее:

Более 500 заболеваний мозга поражают 25% жителей Земли и этот показатель растет с увеличением продолжительности жизни человека, что обуславливает необходимость поиска новых путей компенсации нейропатологий, важную социальную роль этих исследований, частью

которых является область применения современных технологических инструментов в нейробиологии «Нейрогенетика высших функций мозга».

Результаты исследований, представленные в докладах, внесли важный вклад в понимание тенденций развития фундаментальных исследований в области применения достижений молекулярной биологии и генетики к изучению механизмов высших функций мозга, разработки новых технологий, применимых на практике.

Отмечена новая важная регулирующая роль глиальных клеток в долговременных пластических перестройках функционирования нейронных сетей, лежащих в основе формирования ассоциативной памяти. Фундаментальные исследования механизмов синергичной работы нейронов и глии показали, что именно астроциты являются источником многих известных эпигенетических регуляторов (микроРНК и др.), открывающих возможность долговременных изменений экспрессии генов в нейронах, что позволяет разрабатывать принципиально новые нейрогенетические технологии компенсации патологий нервной системы. Экспериментально показана возможность управления формированием долговременных пластических изменений в работе нейронных сетей при избирательной (оптогенетической) активации астроцитов. Продемонстрирована важнейшая роль локально синтезируемого в постсинапсе в ответ на активацию нервной клетки оксида азота в молекулярном механизме модификации долговременной памяти при ее реактивации, описаны молекулярные мишени и временные характеристики консолидации и реконсолидации памяти. Применение нейрогенетических технологий для исследования механизмов разных по своей природе ионных каналов в разных отделах мозга открывают возможность разработки генной терапии патологий нервной системы за счет избирательного изменения уровней экспрессии целевых генов в отдельных областях нервной системы. Предложен новый путь снижения гиперактивации нейронов, приводящей к эпилепсии, за счет адресной экспрессии с помощью вирусных векторов генов гиперполяризующих ионных каналов, не активных при нормальном уровне активности нервной системы.

Изучение возможности терапевтических подходов и поиск новых мишеней для лечения болезни Альцгеймера (БА) и снижения токсичности амилоидозов показало, что увеличение резистентности нейронов к амилоидной токсичности возможно за счет активации Сигма 1 рецептора, кодируемого геном SIGMAR1 (Sigma Non-Opioid Intracellular Receptor 1), который связан с эндогенным ответом нейронов на стресс. Показано, что активация Сигма 1 рецепторов приводит к нейропротекторным эффектам на клеточных и животных моделях БА. Предложен новый потенциальный механизм сигнализации Сигма 1 рецепторов в нейронах. Исследована роль нейрональных кальциевых сигналов в инициации патологий нервной системы. Продемонстрировано, что частичное уменьшение активности рианодиновых рецепторов второго типа (за счет генетической мутации) приводит к восстановлению процесса аутофагии в нейронах мышинной модели БА и уменьшению патологии. Сделан вывод о том, что Сигма 1 рецептор, рианодиновый рецептор второго типа, SERCA помпа представляют из себя потенциальные новые мишени для разработки терапевтических агентов полезных для лечения БА и, возможно, других нейродегенеративных заболеваний.

На 2023 год в медицине не существует эффективного способа лечения опухолей мозга человека, и все применяемые методы лечения направлены на торможение патологии развития опухолевых клеток мозга. В экспериментах показано, что на основании нейрогенетических исследований глиом можно применять прямо противоположную стратегию – стимулирование «созревания» опухолевых клеток, что приведет к потере их пролиферативного потенциала. Развиваемый российскими учеными и медиками принципиально новый подход к лечению глиомы («дифференцировочная терапия») основан на цитостатическом воздействии на опухолевые клетки глиомы направленно созданной молекулы (аптамер biG3T) в комбинации с молекулами-индукторами, управляющими каскадами нейрогенеза – SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, BDNF. При временном торможении деления опухолевых клеток после воздействия аптамера, молекулы-индукторы способны

направить дифференцировку клеток опухоли в зрелое состояние, прекращая пролиферацию по опухолевому типу. Дифференцировочная терапия эффективна и для опухолевых стволовых клеток глиомы, устойчивых к химиотерапии и лучевой терапии. Предложенный новый подход может кардинально изменить путь терапии глиомы, приводя к остановке роста опухоли и апоптозу клеток без некрозов и рецидивов.

Принимая во внимание вышеизложенное, президиум РАН ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Принять к сведению представленную в докладах и выступлениях информацию о результатах нейрогенетических исследований работы мозга.

2. Отметить, что комплексные исследования с применением достижений молекулярной биологии и генетики приносят новую и важную информацию не только о работе мозга в норме, но и позволяют развивать принципиально новые пути компенсации нейропатологий.

3. Признать необходимость продолжения и дальнейшего углубления исследований работы мозга в норме и при патологиях с применением нейрогенетических технологий, развития этих подходов и поиска новых путей управления работой нервной системы:

3.1. Отметить принципиально новый разработанный подход консорциума научных, образовательных и клинических учреждений (Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации) с помощью направленно созданного комплексного препарата для терапии глиомы, который приводит к остановке роста опухоли и апоптозу клеток без некрозов и рецидивов.

3.2. Отметить, что Федеральная научно-техническая программа «Мозг: здоровье, интеллект, инновации» заслуживает государственной

поддержки и рекомендовать Министерству науки и высшего образования Российской Федерации, Министерству здравоохранения Российской Федерации и Министерству финансов Российской Федерации во взаимодействии с РАН рассмотреть в приоритетном порядке возможность включения в бюджет Российской Федерации полностью подготовленной и согласованной на всех уровнях Федеральной научно-технической программы исследований мозга на 2021-2029 годы «Мозг: здоровье, интеллект, инновации», частью которой является направление «Нейрогенетика высших функций мозга».

3.3. Поручить Отделению физиологических наук РАН (академик РАН Ткачук В.А.), Отделению медицинских наук РАН (академик РАН Стародубов В.И.) и Отделению биологических наук РАН (академик РАН Кирпичников М.П.) в трехмесячный срок подготовить и представить руководству РАН проект Федеральной научно-технической программы исследований мозга на 2024-2034 годы «Мозг: здоровье, интеллект, инновации» для последующего направления в установленном порядке в Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

4. Контроль за выполнением настоящего постановления возложить на вице-президента РАН академика РАН Пирадова М.А. и вице-президента РАН академика РАН Калмыкова С.Н.

Президент РАН
академик РАН Г.Я. Красников
Протокольный
отдел
Главный ученый секретарь
президиума РАН
академик РАН И.В. Дубина

