

## **Wpływ długotrwałego leczenia nowymi lekami przeciwpsychotycznymi, brexpiprazolem i lumateperonem, na funkcje i czynność wątroby ludzkiej z wykorzystaniem modelu hepatocytowych sferoidów 3D *in vitro***

Wątroba jest kluczowym narządem w organizmie, który odpowiada za eliminację ksenobiotyków i leków. Komórki wątroby (hepatocyty) zawierają większość enzymów niezbędnych do metabolizmu leków (CYP). Ludzkie pierwotne hepatocyty, pobrane od pacjentów, są uważane za złoty standard w badaniach metabolizmu i toksyczności leków, a także za skuteczne i wiarygodne narzędzie do oceny indukcji lub hamowania enzymów cytochromu P450 przez leki. Jednak w konwencjonalnych hodowlach jednowarstwowych (2D) komórki hepatocytów szybko ulegają odróżnicowaniu w ciągu kilku godzin po wysianiu i tracą funkcje wątroby, takie jak produkcja albumin i aktywność enzymu metabolizującego leki (CYP). Może to prowadzić do błędnej interpretacji w ocenie działania leków, dlatego dwuwymiarowe hodowle hepatocytów nie nadają się do badań wymagających długotrwałych fenotypów, takich jak przewlekła toksyczność. Mając na uwadze powyższe przesłanki, badanie toksyczności i/lub metabolizmu nowych leków lub substancji na kulturach komórkowych 2D nie pozwala w pełni przewidzieć tego, co można zaobserwować w organizmie.

Ostatnie badania wykazały, że sferoidalne hodowle hepatocytów (agregaty komórkowe 3D) utrzymywały żywotność i funkcjonalność wątroby na poziomach fizjologicznych przez co najmniej 5 tygodni w hodowli, na co wskazują utrzymujące się wysokie poziomy czynniki wątrobowych, takich jak wydzielanie albuminy i mocznika. Co więcej, główne enzymy CYP, które są odpowiedzialne za metabolizm leków, nie zmieniły się podczas długotrwałej hodowli, a sferoidy hepatocytów 3D zachowują profile metaboliczne świeżo wyizolowanych lub kriokonserwowanych hepatocytów, co czyni je odpowiednimi do badań *in vitro* długoterminowego metabolizmu. Ponadto analizy proteomiczne wykazały, że fenotypy molekularne tkanki wątroby *in vivo* są zachowane w kulturach sferoidalnych.

Celem projektu jest przeprowadzenie badań porównawczych przewlekłego leczenia nowymi lekami przeciwpsychotycznymi (brexpiprazolem i lumateperonem) w nowy model *in vitro* hodowli ludzkich hepatocytów 3D. Istnieją cztery główne cele tego projektu. Pierwszym celem jest ocena wpływu nowych leków przeciwpsychotycznych na cytotoksyczność i polekowe uszkodzenie wątroby (DILI). Drugim celem projektu jest scharakteryzowanie wpływu badanych leków na metabolizm komórkowy, funkcje wątroby, akumulację kwasów żółciowych i lipidów obojętnych w hepatocytowych sferoidach 3D. Trzecim celem jest określenie wpływu badanych leków na profile białkowe sferoidów. Ostatnim celem jest zbadanie wpływu badanych leków na ekspresję i aktywność cytochromu P450 (CYP) w sferoidach ludzkich hepatocytów. Ponadto sprawdzimy czynniki transkrypcyjne regulujące aktywność enzymów CYP.

Wyniki uzyskane przy użyciu trzech źródeł komórek do formowania sferoidów 3D (pochodzących z komercyjnych kriokonserwowanych hepatocytów, linii komórkowej HepaRG i pierwotnie izolowanych hepatocytów od pacjentów) w tym projekcie zostaną porównane i zarekomendowane zostaną sferoidy wykazujące najkorzystniejsze wyniki w aspektach fizjologii, farmakologii i toksykologii do dalszych zastosowań w badaniu nowych leków i opracowywaniu leków. Proponowany projekt dostarczy nowych danych do identyfikacji działania farmakologicznego leków stosowanych w długotrwałej terapii różnych chorób, m.in. zaburzeń psychicznych, na ludzką wątrobę.