

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-168

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ  
С ПОМОЩЬЮ СОВМЕЩЕННЫХ *IN SILICO* МЕТОДОВ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ СЕРДЦА****ADVANCED CARDIOVASCULAR TOXICITY SCREENING:  
INTEGRATING HUMAN iPSC-DERIVED CARDIOMYOCYTES WITH *IN SILICO* MODELS**В. А. Цвеляя<sup>1-3</sup>, А. К. Бережной<sup>1-3</sup>, А. П. Сеницына<sup>1</sup>,  
И. С. Семидетнов<sup>1</sup>, В. Д. Наумов<sup>1</sup>, М. М. Слотвицкий<sup>1-3</sup><sup>1</sup>Московский физико-технический институт, Лаборатория биофизики возбудимых систем, Долгопрудный<sup>2</sup>Университет ИТМО, Санкт-Петербург<sup>3</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. ВладимирскогоV. A. Tselaya<sup>1-3</sup>, A. K. Berezhnoy<sup>1-3</sup>, A. P. Sinitsyna<sup>1</sup>,  
I. S. Semidetnov<sup>1</sup>, V. D. Naumov<sup>1</sup>, M. M. Slotvitsky<sup>1-3</sup><sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny<sup>2</sup>ITMO University, Saint Petersburg<sup>3</sup>M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

✉ vts93@yandex.ru

**Аннотация**

Фармацевтическая промышленность активно развивается в области создания новых скрининг платформ для тестирования сердечной безопасности *in vitro* с использованием кардиомиоцитов, полученных путем дифференцировки из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток или hiPSC (hiPSC-CM). Традиционный тест на кардиотоксичность представляет собой ее зависимость от удлинения интервала QT как основного маркера кардиотоксичности. Однако, в последние годы такой тест, как единственный верный, подвергается сомнению. Кроме того, существует ряд инициатив, например, инициатива Comprehensive *In Vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA), которые рекомендуют использовать компьютерное моделирование и платформы *in silico* в качестве более комплексного подхода к тестированию кардиотоксичности в сочетании со скринингом веществ на hiPSC-CM *in vitro*. Наше исследование представляет такую совмещенную инновационную платформу, которая интегрирует тестирование кардиотоксичности на тканево-инженерной модели из hiPSC-CM *in vitro* с моделями *in silico* для более полной оценки кардиотоксичности веществ. Используя электрофизиологические и морфологические характеристики hiPSC-CM, мы предлагаем тщательную оценку потенциальных кардиологических рисков, вызванных лекарственными средствами, с помощью компьютерного моделирования. Мы показываем на примере лидокаина и других антиаритмических средств, что использование интегративной экспериментальной и компьютерной платформы позволяет заранее правильно отбраковать клинические проявления побочных эффектов.

**Abstract**

The pharmaceutical industry is advancing by utilizing hiPSC-derived cardiomyocytes (hiPSC-CM) for *in vitro* cardiac safety screening. The traditional reliance on QT interval prolongation as the primary marker for cardiotoxicity is being questioned. The Comprehensive *In Vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative suggests incorporating computer modeling and *in silico* platforms for a more comprehensive approach to cardiotoxicity testing, alongside hiPSC-CM *in vitro* screening. Our study introduces an innovative platform that combines *in vitro* hiPSC-CM propagation testing with *in silico* models to evaluate cardiotoxicity. By analyzing the electrophysiological and morphological characteristics of hiPSC-CM, we provide a thorough assessment of potential drug-induced cardiac risks through computer modeling. Using lidocaine and other antiarrhythmics as examples, we demonstrate that by utilizing an integrated experimental and computer platform, it is possible to accurately predict the clinical manifestations of side effects in advance.

Кардиотоксичность остается серьезной проблемой при разработке лекарств, где удлинение интервала QT является одним из основных маркеров. Корреляция между полиморфными желудочковыми тахикардиями и удлинением потенциала действия побудила Европейский комитет рекомендовать рутинное тестирование на удлинение интервала QT обязательным для всех фармакологических продуктов [1, 2]. Однако недавние результаты показали, что удлинение потенциала действия не является надежным маркером потенциальных аритмий и внезапной желудочковой смерти [3, 4].

Пострегистрационный надзор тоже продолжает выявлять кардиотоксичность в одобренных препаратах. Было показано, что первичная кардиотоксичность составляла 74 % случаев отмены препаратов после регистрации [5]. В ответ на это были запущены инициативы Comprehensive *In Vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA) и Japan iPSC Cardiac Safety Assessment (JiCSA) для улучшения клинического прогнозирования риска проаритмии [6, 7]. Эти инициативы продемонстрировали более высокую точность по сравнению с текущими рекомендациями за счет использования тканево-инженерных моделей на основе человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-СМ) [8]. Но в этих инициативах сохраняется ряд ограничений, связанных с ограничением данных клеток.

Ранее мы предложили экспериментальную модель iPSC для решения проблемы кардиотоксичности препаратов, вписывающуюся в инициативы [9]. Эта модель использует изотропный монослой кардиомиоцитов, полученных из iPSC, в качестве возбудимой среды. Для инициирования аритмии используется стандартное геометрическое препятствие с большим радиусом кривизны. Несмотря на преимущества представленный тест может быть дорогим и иногда пропускает некоторые механизмы, приводящие к реентри на стандартном препятствии.

Мы предлагаем новую платформу для тестирования кардиотоксичности, которая объединяет небольшое количество экспериментов *in vitro* на hiPSC-СМ с предиктивным моделированием *in silico* эффектов лекарств. Наша компьютерная модель показала высокий потенциал для частичной замены дорогостоящих экспериментов по прогнозированию кардиотоксичности и антиаритмогенности соединений на iPSC путем включения показателей из экспериментальных тестов. Мы сравнили нашу окончательную модель с более простыми электрофизиологическими моделями, которые не учитывают межклеточные контакты, и обнаружили, что с некоторыми ограничениями эти более простые модели тоже могут заменить часть экспериментального тестирования. Этот новый набор комбинированных экспериментов *in vitro* и *in silico* был протестирован с потенциально аритмогенными веществами, такими как лидокаин и эндаксан.

### Литература

1. Straus S.M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26. P. 2007-12
2. Icilio Cavero, Henry Holzgrefe. Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay, a novel *in vitro* / *in silico* paradigm to detect ventricular proarrhythmic liability: a visionary 21st century initiative, *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014. Vol. 13 (6). P. 745-758.
3. Meera Varshneya, Xueyan Mei, Eric A. Sobie. Prediction of arrhythmia susceptibility through mathematical modeling and machine learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021. Vol. 118 (37).
4. Tani Hidenori, Shugo Tohyama. Human engineered heart tissue models for disease modeling and drug discovery // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022. Vol. 10. P. 855763
5. Yang X., Papoian, T. Moving beyond the Comprehensive *In Vitro* Proarrhythmia Assay: Use of Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes to Assess Contractile Effects Associated with Drug-Induced Structural Cardiotoxicity // *J. Appl. Toxicol.* 2018. Vol. 38. P. 1166-1176.
6. Kanda Y., Yamazaki D., Osada T. et al. Development of Torsadogenic Risk Assessment Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes: Japan iPSC Cardiac Safety Assessment (JiCSA) Update // *J. Pharmacol. Sci.* 2018. Vol. 138. P. 233-239.
7. Sakamoto K., Sakatok, K., Sugimot S. et al. Continued Exposure of Anti-cancer Drugs to Human iPSC Cell-Derived Cardiomyocytes Can Unmask Their Cardiotoxic Effects // *J. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 140. P. 345-349.
8. Slotvitsky M. et al. Arrhythmogenicity test based on a human-induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived cardiomyocyte layer // *Toxicological Sciences*. 2019. Vol. 168.1. P. 70-77.