

**2022–2026 M. MOKSLINIŲ TYRIMŲ IR EKSPERIMENTINĖS PLĖTROS PROGRAMA
„IMUNODIAGNOSTIKOS, IMUNOTERAPIJOS IR IMUNOBIOLOGIJOS
TECHNOLOGIJŲ KŪRIMAS IR TAIKYMAS“**

1. 2022–2026 m. mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros programos „Imunodiagnostikos, imunoterapijos ir imunobiologijos technologijų kūrimas ir taikymas“ (toliau – programa) vykdytojas – Valstybinių mokslinių tyrimų institutas Inovatyvios medicinos centras (toliau – IMC).

2. Programos tikslas – taikyti fundamentines imunologijos žinias ir patirtį, kuriant metodus, medžiagas ir strategijas ligų diagnostikai, terapijai bei moksliniams tyrimams.

3. Programos uždaviniai:

1. Tirti ir charakterizuoti imuninius ligų (onkologinių, uždegiminių, autoimuninių, infekcinių (įskaitant COVID-19) degeneracinių ir kitų) biožymenis.
2. Tirti imuninę sistemą veikiančias medžiagas ir strategijas ląstelių kultūrose *in vitro* ir biomodeliuose *in vivo*.
3. Adaptuoti immunocheminius, biosensorinius ir kitus inovatyvius metodus imuniteto bei patologinių žymenų tyrimams.
4. Ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose taikyti naujas lėtinių *neinfekcinių* ligų terapijos strategijas, prietaisus ir medžiagas, priartinant šias technologijas prie klinikinio naudojimo arba technologijų tobulinimo ir perdavimo pramoniniam vystymui.
5. Tirti ir apibendrinti pažangių technologijų perkėlimo į klinikinę praktiką probleminius aspektus.

**4. Metodologinis tyrimų pagrindimas
Programos tikslo bei keliamų uždavinių pagrindimas**

4.1. Imuninės sistemos ligų / būklių, imuninės sistemos vaidmens kitų ligų patogenezėje tyrimai ir imunologinių metodų bei lėtinių neinfekcinių ligų vadybos strategijų, prietaisų ir medžiagų kūrimas sudaro didelę Instituto mokslinės veiklos dalį. Šios veiklos atitinka *Horizon Europe* bei Lietuvos mokslo poreikius, t. y. prisideda prie sveikatos palaikymo visose amžiaus grupėse (*health throughout the life course*), sprendžia lėtinių neinfekcinių ligų bei vėžio gydymo ir diagnostikos klausimus (*cancer and non-communicable and rare diseases*), suteikia naujų įrankių sveikatos priežiūros sektoriui, ypač personalizuotai medicinai (*tools, technologies and digital solutions for health and care including personalised medicine*).

4.2. Įgyvendinant šią Programą, bus vykdomos šios veiklos:

1. Įgimto ir įgyto imuniteto tyrimai (T ląstelių potipių (Th1, Th2, Treg, Th17) bei juos aktyvuojančių veiksnių (IL-1, IL-10, IL-33 ir kt.) autoimuninėmis ligomis sergančiųjų klinikinėje medžiagoje. Įgyto COVID-19 imuniteto tyrimai (Th1 ląstelių, T ląstelių imuninės atminties, SARS-COV-2 antikūnų IgM, IgG, IgA tyrimai) neskiepytų ir skiepytų hemodializuojamų bei kitomis ligomis sergančiųjų biologinėje medžiagoje. Įgyvendinant veiklą bus naudojami imunologiniai ir immunocheminiai metodai: imunofermentinė analizė ELISA ir *Western blot*, tėkmės citometrija, imunohistologija.

2. Naujų imunodiagnostinių priemonių, t. y. aukšto specifiškumo polikloninių ar monokloninių antikūnų pritaikymas biožymenų atrankai.

3. Onkologinių ligų ir imuniteto būklės žymenų charakterizavimas, jų naudojimo metodikų rengimas bei diagnostinės / prognostinės reikšmės vertinimas. Įgyvendinant veiklą bus naudojami imunologiniai ir imunocheminiai metodai: imunofermentinė analizė ELISA ir *Western blot*, tėkmės citometrija, imunohistologija.

4. Biologiškai aktyvių medžiagų, fototerapijos, lazerinės spinduliuotės ir fotosensibilizacijos taikymas uždegiminių procesų valdymui. Didelio intensyvumo lazerinės spinduliuotės saugumo ir veiksmingumo šalinant odos darinius tyrimai *in vivo*. Tyrimai bus vykdomi Centro Biomodelių skyriuje įdiegtais metodais ir įranga: imunohistochemijos, histologijos ir kt., tyrimams bus kuriami ir naudojami eksperimentinių laboratorinių modelių: reumatoidinio artrito, osteoartrito, diabeto, žvynelinės, atopinio dermatito, odos ir kepenų fibrozės.

5. Individualizuotų sveikatos stebėsenos metodikų kūrimas, pvz., algoritmo ir programos sukūrimas siekiant įvertinti parasimpatinės nervų sistemos įtaką širdies ritmui, individualizuotos arterinės hipertenzijos savipriežiūros ir kontrolės sistemos sukūrimas, sergančiųjų autoimuninėmis ligomis širdies ir kraujagyslių funkcinių bei struktūrinių pokyčių progresavimo ir sąsajų su kardiovaskuliniais įvykiais įvertinimas, biojutiklių kūrimas ankstyvai ligų diagnostikai, žmogaus kvėpavimo takų mikrobiomo tyrimų pritaikymas individualiam ir klinikiniam naudojimui, pažangių širdies vaizdinimo tyrimų taikymas širdies toksinės pažaidos diagnostikai gydant vėžį ir širdies veiklos nepakankamumą, jungiamojo audinio ligų stebėsenos ir prognostinių žymenų tyrimai neinvazyviai surinktoje biologinėje medžiagoje (seilėse, turinčiose unikalią imuninės būklės informaciją). Tyrimus planuojama atlikti Centre bei partnerių institucijose įdiegtais metodais ir įranga: echokardiografija, papildyta plaučių sonografija ir arterijų tėkmės doplerio spektru, vertinimo protokolo diagnostinės ir prognostinės vertės tyrimas, imunohistocheminiai, histologiniai, imunofermentinės analizės (ELISA), *Western blot*, tėkmės citometrijos ir kt. metodai.

6. Pažangios terapijos vaistinių preparatų, kamieninių ląstelių egzosomų, kitų IMC kuriamų technologijų panaudojimo klinikinėje praktikoje reguliacinių bei teisinių aspektų vertinimas bei stebėjimas. Galimus šių problemų sprendimo būdų paieška siekiant pagreitinti naujų produktų patekimą į klinikinę praktiką ir rinką. Lietuvos ir užsienio (Europos Sąjungos, JAV ir kt.) teisės aktų, naudojamų praktikų, kylančių problemų lyginamoji analizė, 4.3 Pagrindiniai tyrimo metodai ir Centre turima įranga programos veikloms įgyvendinti:

- genų raiškos tyrimai (PGR);
- hematologiniai tyrimai;
- biocheminiai tyrimai;
- imunologiniai metodai: imunofermentinis metodas (ELISA, ELISPOT);
- patomorfologiniai, histologiniai metodai;
- klinikiniai tyrimai;
- šviesinė ir fluorescencinė mikroskopija, spektrofotometrija;
- stereo mikroskopija;
- limfocitų funkcinio aktyvumo tyrimai;
- supresorinių ląstelių bei supresorinių receptorių tyrimai;

- dendritinių ląstelių brandinimo ir aktyvinimo tyrimai;
- monokloninių ir polikloninių antikūnų kūrimas (hibridomų technologija);
- tėkmės citometrija;
- *Western blot* tyrimai;
- ląstelių ir audinių kultūros.

IMC disponuoja pakankamais resursais būtiniais Programoje numatytoms veikloms įvykdyti. IMC veikia modernios ląstelių kultivavimo ir tyrimų laboratorijos, eksperimentinių laboratorinių gyvūnų veislynas su laboratorinėmis patalpomis, laboratorijos aprūpintos šiuolaikine moksline įranga (tėkmės citometrai su ląstelių rūšiavimo funkcija *FACARIA II* ir *FACARIA III* (*Beckton Dickinson*), tėkmės citometras *Cyflow Space* (*Partec*), *Amnis FlowSight* citometras, bioreaktorius *Biolevitator* (*Hamilton*); konfokalinės mikroskopijos sistema *Leica SP8*, mikroskopai *Olympus CKX41*, *Olympus ZS2 SZ61*, *Olympus ZSX2 SZX16*, realaus laiko PGR sistemos *Stratagene Mx3005P* ir *Biorad CFX 96*, baltymų izofokusavimo sistema *Protean IEF cell* (*Biorad*); mikroplokštelių skaitytuvai *Asys UVM340* ir *Fluoroskan Ascent FL* (*Thermo Labsystems*), *in vivo* vaizdinimo sistema *IVIS200* (*Perkin Elmer*), imunologinis analizatorius *ImmunoSpot 5UV Analyzer* (*Cellular Technology*), biocheminis analizatorius *Vegasys* (*Analyzer Medical System*), *in situ* hibridizacijos ir imunohistocheminių reakcijų automatizuota sistema, įrangos komplektas chirurginėms manipuliacijoms su eksperimentiniais laboratoriniais gyvūnais ir kt. laboratorinė įranga).

5. Tyrimų etapai ir jų charakteristika:

Programoje suplanuotos veiklos didžiąja dalimi yra tęstinės ir tęsis visą penkerių metų laikotarpį, todėl programos skaidymas etapais yra sąlyginis ir susijęs ne tiek su skirtingomis veiklomis, kiek su tų pačių veiklų vykdymo eiliškumu: pirmasis etapas – biologinės medžiagos rinkimas, eksperimentinių tyrimų vykdymas, duomenų rinkimas, metodikų, technologijų kūrimas; antrasis etapas – gautų eksperimentinių rezultatų panaudojimas praktiniais tiriamaisiais tikslais, diegimui į praktiką, surinktų duomenų publikavimas, viešinimas ir pan.

- **I etapas:** 2022–2024 metai.

Šiame etape pagrindinis dėmesys bus skirtas tęstiniams darbams imuniteto žymenų (molekulinių ir ląstelinių) tyrimų bei įvairių su imunine sistema susijusių patologinių būklių kontekste. Lydimąjo imuniteto įtakos naviko vystymuisi tyrimuose *in vivo* bus kuriami ir naudojami nauji pelių modeliai bei eksperimentų algoritmai, tobulinamos *in vitro* tyrimų metodikos, modifikuojamos vėžinių ląstelių linijos, diegiami nauji tyrimo metodai ir technologijos.

Suplanuotas COVID-19 antikūnų biomedicininis tyrimas skiepytų COVID-19 vakcinomis ir hemodialize gydomų pacientų biologinėje medžiagoje (rengiama paraiška Bioetikos komiteto leidimui gauti).

Bus tęsiami imuninę sistemą veikiančių biologiškai aktyvių medžiagų tyrimai ląstelių kultūrose *in vitro* ir biomodeliuose *in vivo*.

Bus atrinktos pažangios širdies vaizdinimo metodikos, tinkamos širdies pažaidos diagnostikai priešvėžinio gydymo metu bei vykdoma individualizuotos jungiamojo audinio ligų stebėsenos bei prognostinių žymenų paieška.

Bus vykdomi fototerapijos, lazerinės spinduliuotės panaudojimo galimybių uždegiminių procesų valdymui ir odos darinių šalinimui tyrimai *in vivo*.

Bus renkama ir analizuojama medžiaga, susijusi su pažangios terapijos vaistinių preparatų ir kitų IMC kuriamų technologijų panaudojimo klinikinėje praktikoje reguliaciniais bei teisiniais

aspektais.

- **II etapas:** 2025–2026 metai.

Pagrindinis dėmesys šiame etape bus skiriamas eksperimentiniuose tyrimuose gautų rezultatų viešinimui ir įveiklinimui: naujai identifikuotų biologinių žymenų, sukurtų naujų tyrimo metodų ir technologijų, eksperimentinių gyvūnų modelių pritaikymui įvairių patologijų (vėžinių, uždegiminių, kardiologinių, jungiamojo audinio) mechanizmų tyrimams, užsakomiesiems darbams vykdyti bei naujiems projektams rengti.

Sukurti individualizuotos sveikatos stebėsenos įrankiai bus diegiami į klinikinę praktiką, o sukurtus biologinius nanjutuklius sieksime pritaikyti diagnostiniams metodams.

Apibendrinsime ir parengsime rekomendacijas apie pažangios terapijos vaistinių preparatų panaudojimo klinikinėje praktikoje reguliacinius bei teisinius aspektus siekiant pagreitinti naujų produktų patekimą į medicinos rinką.

Tyrimų metu gauti rezultatai, nesusiję bus publikuojami, pirmenybę teikiant moksliniams atviros prieigos leidiniams ir viešinami kitais mokslinės informacijos sklaidimo būdais.

6. Detalus įgyvendinimo planas, kuriame numatomas skirtų lėšų preliminarus paskirstymas

1 etapas. Pagal uždavinius:

1 Tirti ir charakterizuoti imuninius ligų (onkologinių, uždegiminių, autoimuninių, infekcinių (įskaitant COVID-19) degeneracinių ir kitų) biožymenis. Šiam uždaviniui skirsime 420 tūkst. Eur. Metodikos: T ląstelių potipių bei juos aktyvuojančių veiksnių, kitų imuniteto žymenų (molekulinių ir ląstelių) tyrimai tėkmės citometrijos, *Western Blot*, imunofermentinių, imunofluorescencijos ir kitais metodais. Validuojama individualizuota jungiamojo audinio ligų stebėseną ir prognostiką naudojant naujus biožymenis. Naujų diagnostinių priemonių, t. y. aukšto specifiškumo polikloninių ar monokloninių antikūnų, generavimas. Ląstelių kultūrų metodų pritaikymas imunitetą veikiančių medžiagų tyrimams. Imuninių ir vėžio ląstelių sąveikų, limfocitų populiacijų poveikio vėžiniam procesui bei metastazių plitimui tyrimai.

2 Kurti ir rengti technologijų perdavimui naujus ligų biomodelius in vitro ir in vivo. Šiam uždaviniui numatyta 330 tūkst. Eur. Metodikos: bus diegiami nauji pelių vėžio modeliai, naujos vėžinių ląstelių linijos, pažangios širdies vaizdinimo metodikos. Tęsimi klinikiniam naudojimui skirtų biologiškai aktyvių medžiagų tyrimai in vivo biomodeliuose.

3 Adaptuoti immunocheminius, biosensorinius ir kitus inovatyvius metodus imuniteto bei patologinių žymenų tyrimams. Šiam uždaviniui numatyti 330 tūkst. Eur. Metodikos: imunofermentiniai ir imunohistocheminiai tyrimai bus atliekami naudojant neinvaziniu būdu surinktą biologinę medžiagą – seiles, siekiant išanalizuoti jungiamojo audinio ligų patogenetinius mechanizmus bei vykdant ligos stebėseną. Kuriant ankstyvos diagnostikos biojutiklį bus naudojami elektrocheminiai analizės metodai: chronoamperometrija, voltamperometrija. Jautraus biojutiklio kūrimui planuojama naudoti nanodarinius modifikuotus grafito strypelius ar stikliškosios anglies elektrodus.

4 Ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose taikyti naujas lėtinių neinfekcinių ligų terapijos strategijas, prietaisus ir medžiagas, priartinant šias technologijas prie klinikinio naudojimo arba technologijų tobulinimo ir perdavimo pramoniniam vystymui. Uždaviniui skiriama 330 tūkst. Eur. Metodikos: taikant pažangius širdies vaizdinimo tyrimus širdies toksinės pažaidos diagnostikai bus apibendrinta echokardiografijos, širdies magnetinio rezonanso, branduolinių tyrimų ir kompiuterinės tomografijos diagnostinė vertė. Sergančiųjų autoimuninėmis ligomis

personalizuotas širdies ir kraujagyslių funkcinių bei struktūrinių pokyčių progresavimo bei kardiovaskulinių įvykių rizikos vertinimas bus atliekamas apibendrinant neinvazinių instrumentinių tyrimų rezultatus (arterijų standumo nustatymas aplanacinės tonometrijos būdu, ultragarsinis miego arterijų intimos-medijos storio bei aterosklerozinių plokštelių buvimo įvertinimas, arterijų standumo nustatymas, vertinant CAVI indeksą *VaSera* aparatu).

5 Tirti ir apibendrinti pažangių technologijų perkėlimo į klinikinę praktiką probleminius aspektus. Šiam uždaviniui bus skirta 60 tūkst. Eur. Probleminius aspektus tirsime kaip klinikinių, etinių, teisinių, ekonominių aspektų visumą, kuri gali trukdyti sėkmingam technologijos perkėlimui į praktiką. Viešinsime rezultatus, metodinę ir kitokią informaciją suinteresuotoms organizacijoms.

2 etapas. Pagal uždavinius:

1. Tirti ir charakterizuoti imuninius ligų (onkologinių, uždegiminių, autoimuninių, infekcinių (įskaitant Covid19) degeneracinių ir kitų) biožymenis. Antrame etape tęstiniais šio uždavinio darbams numatyta skirti 280 tūkst. Eur. Metodikos: imuninių ląstelių ir imuniteto žymenų (molekulinių ir ląstelių) tyrimai, naujų biožymenų validavimas. Naujų aukšto specifškumo polikloninių ar monokloninių antikūnų diegimas tyrimuose. Imunitetą veikiančių medžiagų tyrimai, rezultatų apibendrinimas, patentavimas ar publikavimas.

2. Kurti ir rengti technologijų perdavimui naujus ligų biomodelius *in vitro* ir *in vivo*. Šiam uždaviniui šiame etape – 220 tūkst. Eur. Metodikos: naujai sukurtų pelių vėžio ir kitų ligų modelių, naujų vėžinių ląstelių linijų, pažangių vaizdinių tyrimų metodų panaudojimas tyrimuose. Klinikiniam naudojimui skirtų biologiškai aktyvių medžiagų tolesni tyrimai *in vivo* biomodeliuose.

3. Adaptuoti imunocheminius, biosensorinius ir kitus inovatyvius metodus imuniteto bei patologinių žymenų tyrimams. Šiam uždaviniui numatyta skirti 220 tūkst. Eur. Imunofermentiniai ir tėkmės citometrijos tyrimai bus atliekami analizuojant patogenetinius ligų mechanizmus pagal naujai identifikuotus biožymenis.

4. Ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose taikyti naujas lėtinių neinfekcinių ligų terapijos strategijas, prietaisus ir medžiagas, priartinant šias technologijas prie klinikinio naudojimo arba technologijų tobulinimo ir perdavimo pramoniniam vystymui. Šiam uždaviniui skirsime 220 tūkst. Eur. Vaizdinimo metodikų pagrindinių parametrų diagnostinės/prognostinės vertės nustatymas, stebėsenos algoritmų, taikant antraciklinų chemoterapiją, HER-2 veikiančius preparatus (trastuzumabas), kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus tirozinkinazės inhibitorius, BCr-Abl tirozinkinazės inhibitorius, proteasomų inhibitorius ir imuninių patikros taškų inhibitorius, sukūrimas ir taikymas.

Tirti ir apibendrinti pažangių technologijų perkėlimo į klinikinę praktiką probleminius aspektus. Šiame etape šiam uždaviniui numatyta 40 tūkst. Eur. Identifikuosime perkėlimo į klinikinę praktiką probleminius aspektus ir siūlysime sprendimus problemoms spręsti, teiksime rekomendacijas suinteresuotoms institucijoms.

7. Numatomi rezultatai: per numatytą Programos įgyvendinimo laikotarpį gautų mokslinių rezultatų pagrindu bus:

- Paskelbti moksliniai straipsniai žurnaluose, turinčiuose cituojamumo rodiklį (angl. *Journal Impact Factor*) *Clarivate Analytics Web of Science* duomenų bazėje: ne mažiau kaip 8–10 / per metus.
- Įgyvendinti mokslinių tyrimų ir eksperimentinės plėtros darbai (MTEP): ne mažiau kaip 1–2 / per metus.
- Įvykdyti užsakomieji tyrimai programos mokslinių tyrimų pagrindu (verslo subjektų

užsakymai): ne mažiau kaip 2 / per metus.

- Pranešimai Lietuvos ir užsienio mokslinėse konferencijose, seminaruose: ne mažiau kaip 10 / per metus.
- Paskelbti mokslo populiarinimo straipsniai Lietuvos ar užsienio spaudoje: ne mažiau kaip 2 / per metus.
- Tarptautiniai projektai – 2 per laikotarpį.
- Centre parengti studentų baigiamieji darbai (magistro ir bakalauro studijų) – ne mažiau kaip 5 / per metus.
- Moksliskai pagrįstos rekomendacijos sveikatos apsaugos įstaigoms, verslo subjektams, valstybinio reguliavimo sektoriaus įstaigoms.
- Sukurtos sveikatos stebėsenos metodikos.
- Parengtos ir apgintos mokslo daktaro disertacijos – ne mažiau kaip 4 per laikotarpį.

8. Rezultatų sklaidos priemonės:

- Tyrimų rezultatai publikuojami ir viešinami tarptautinėse ir nacionalinėse konferencijose.
- Publikuojami populiarūs straipsniai apie publikacijas ir tyrimus.
- Žinios apie pasiekimus platinamos socialinių tinklų Centro paskyroje, Centro interneto svetainėje.
- Remiantis inovacijų perkėlimo į praktiką tyrimų analize parengtos rekomendacijos viešinamos žurnaluose, turinčiuose citavimo indeksą, teikiamos suinteresuotoms institucijoms.
- Dalyvavimas nevyriausybinų organizacijų ir asociacijų veikloje.

9. Programai vykdyti skirtos lėšos 2 400 000,00 Eur (du milijonai keturi šimtai tūkstančių eurų):

	2022 m.	2023 m.	2024 m.	2025 m.	2026 m.	Visai programai skirta Eur
Lėšos programai vykdyti	480 000	480 000	480 000	480 000	480 000	2 400 000

10. Programos vadovas skelbiamas Centro interneto svetainėje www.imcentras.lt