

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ
«Наномедицинские технологии»

КРАТКИЙ ПАСПОРТ

комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

<i>Наименование проекта</i>	Митохондриальные технологии
<i>Период исполнения проекта</i>	2013-2020 годы
<i>Основания для инициации проекта, актуальность проекта. (не более 1 стр)</i>	<p>Известно, что развитие многих возрастных заболеваний сопряжено с образованием митохондриями активных форм кислорода (АФК). Например, показана связь АФК с такими глазными заболеваниями, как катаракта, глаукома и дегенерация сетчатки. Терапия и профилактика развивающихся с возрастом заболеваний представляют собой очень важную медицинскую и социальную задачу. В рамках комплексного проекта «Митохондриальные технологии» будут реализовываться отдельные подпроекты. Для демонстрации значимости решаемых задач подробнее расскажем о двух из тех заболеваний, для борьбы с которыми планируется разрабатывать лекарственные препараты – это возрастная макулодистрофия и острый пиелонефрит.</p> <p>Согласно последним данным, возрастной дистрофией макулярной области сетчатки (ВМД) страдают около 20 % людей старше 65 лет. Из них у 80-90 % больных определяется сухая форма заболевания, у остальных - влажная, сопровождающаяся неоваскуляризацией, экссудацией и фиброзом тканей. В последнее 10-летие сухая форма ВМД "помолодела". При диспансерных осмотрах ее нередко обнаруживают у 40-летних. На IV Международной конференции "Пролиферативный синдром в офтальмологии" (2006) М.Р. Гусева, Л.А. Дубовская и И.Ю. Маркова предоставили данные об обнаружении сухой формы макулодистрофии у детей младшего школьного возраста. По данным ВОЗ, в наступившем столетии дистрофические поражения сетчатки, наряду с онкологическими заболеваниями, окажутся ведущей причиной, приводящей к инвалидности. Макулодистрофия, связанная с возрастными атеросклеротическими изменениями сосудов сетчатки, после 50 лет развивается более чем у 30% пациентов. Развитие болезни длительное время протекает без всяких ощущений для больного, но при этом неуклонно прогрессирует. К сожалению, в настоящее время нет способа вернуть человеку зрение, потерянное в результате ВМД. Поэтому необходимо как можно раньше сделать все возможное, чтобы остановить патологический процесс. Одним из главных повреждающих факторов для сетчатки при ВМД являются свободные радикалы. Число больных сухой формой ВМД составляет 4,8 млн. человек. Ёмкость (максимальный объём) рынка в 2010 году составлял около \$200 млн.</p> <p>Пиелонефрит - неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек бактериальной этиологии, характеризующееся поражением слизистой оболочки мочевых путей и паренхимы почек. По своей частоте и склонности к хроническому течению занимает ведущее место среди патологий мочевыводящей системы, как у взрослых, так и у детей. У подавляющего большинства больных пиелонефрит развивается</p>

	<p>при инфицировании мочевыводящих путей грамотрицательными бактериями, в частности, Escherichia coli, а также стафилококками и др. Длительное и рецидивирующее течение этого заболевания может приводить к развитию хронической почечной недостаточности. Эффективность терапии пиелонефрита, как правило, невысока и приводит лишь к более или менее длительной ремиссии, не избавляя пациента от болезни и опасности ухудшения функции почек. Даже при устранении фактора, индуцировавшего развитие пиелонефрита, это заболевание может прогрессировать, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, становясь основным патологическим процессом, вызывающим ухудшение функции почек. Основной лечебной мерой в настоящее время является воздействие на возбудителя заболевания антибиотиками и химическими антибактериальными препаратами в соответствии с данными антибиограммы, дезинтоксикационная и иммуностимулирующая терапия при наличии иммунодефицита. Современные методы терапии данного заболевания, основанные, прежде всего, на применении антибиотиков, часто оказываются малоэффективными, поэтому интенсивно ведутся исследования альтернативных методов лечения. Одним из современных направлений в таких исследованиях является антиоксидантная терапия. Ключевыми рынками для продукта являются рынок острой почечной недостаточности и рынок инфекций мочевыводящих путей. Объем мирового рынка почечной недостаточности в 2009 году составил около \$28 млрд. Ожидается, что в течение следующих 5 лет объем рынка достигнет \$33.5 млрд.</p> <p>Поскольку показано, что самые разные патологии напрямую связаны с окислительным стрессом, а существующие антиоксиданты широко применяются в медицине, хотя не всегда достаточно успешно, то, в соответствии с современными представлениями о роли окислительного повреждения и потенциале антиоксидантной терапии, представляется перспективным разрабатывать и использовать в клинической практике инновационные «суперантиоксиданты» - с антиоксидантной эффективностью, на порядки превышающую таковую у существующих аналогов, и адресно направленные в места наиболее активной продукции АФК (в митохондри).</p>
<p><i>Ожидаемый результат (не более 3 абзацев)</i></p>	<p>Комплексный проект «Митохондриальные технологии» направлен на разработку и внедрение инновационных технологий, в первую очередь нацеленных на борьбу с возрастными патологиями и процессом старения организма. В рамках проекта будут создаваться лекарственные препараты, несущие в себе комбинацию двух типов действующих факторов – 1) прерывающих деструктивные клеточные программы и 2) замедляющих возрастные нарушения работы систем, осуществляющих контроль качества клеточных механизмов (quality control machinery). На 2013 год ядром комплексного проекта «Митохондриальные технологии» является входящий в него проект «Разработка инновационных лекарственных средств на основе митохондриально-направленных антиоксидантов для терапии и профилактики широкого ряда заболеваний, связанных с возрастными изменениями». Комплексный проект «Митохондриальные технологии» осуществляется в тематических областях «Поиск, разработка и исследования новых фармакологических мишеней и разработка мишень-направленных биологически активных молекул» и «Системная биомедицина».</p>

<p><i>Организационные участники проекта и управление проектом</i></p>	<p>Как соисполнители в проект вовлечены десятки научных организаций в РФ и других странах (в том числе и члены ТП «Медицина будущего»): Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск), Южный федеральный университет (Ростов-на-Дону), Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН (Москва), Оснабрюкский университет (Германия), Каролинский институт (Швеция), ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий (Москва), Институт нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко (Москва), ГУ НИИ мозга РАМН (Москва), НИИ Глазных болезней РАМН (Москва), Санкт-Петербургская Государственная медицинская академии им. И.М. Мечникова, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К. И. Скрябина, Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им.Гельмгольца, и др.</p> <p>Головными организациями выполнения комплексного проекта являются МГУ им. М.В.Ломоносова (НИИ физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского, Факультет биоинженерии и биоинформатики), ООО «Митотех», ООО «НИИ Митоинженерии МГУ». Научный руководитель комплексного проекта «Митоинженерные технологии» и Московского центра компетенции по наномедицинским технологиям – академик РАН В.П.Скулачев.</p> <p>Созданное при МГУ им. М.В.Ломоносова ООО «Митотех» занимается разработкой и регистрацией лекарственных препаратов, заключает договора на проведение доклинических и клинических исследований со специализированными организациями – участниками проекта.</p>
<p><i>Финансирование проекта (млн.руб.)</i></p>	<p><i>Общее финансирование на весь период проекта – 3 миллиарда рублей, в том числе:</i></p> <p><i>на 2013 год – 150 миллионов рублей</i></p> <p><i>на 2014 год – 150 миллионов рублей</i></p> <p><i>на 2015 год - 150 миллионов рублей</i></p>
<p><i>Общий план реализации проекта, этапы проекта (не более 1,5 стр)</i></p>	<p>В ближней перспективе (2013-2014 годы) планируется:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) проведение клинических исследований глазных капель «Визомитин» по показаниям катаракта и глаукома в России (исследования начались, стоимость проектов около 50 млн. рублей каждый, финансируются РОСНАНО и частными инвесторами), международного расширенного клинического исследования на больных синдромом сухого глаза (стоимость проекта около 60 млн. рублей, финансируется РОСНАНО и частными инвесторами), клинических исследований глазных капель «Визомитин» на больных возрастной макулодистрофией (стоимость проекта около 60 млн. рублей, возможные источники финансирования ФЦП «Фарма-2020» и Сколково); 2) проведение доклинических исследований глазных капель «Визомитин» в США (исследования начались, стоимость проекта около 50 млн. рублей, финансируются РОСНАНО и частными инвесторами); 3) проведение доклинических исследований перорального лекарственного препарата на основе митохондриально-направленных антиоксидантов (стоимость проекта около 40 млн. рублей, возможные источники финансирования ФЦП «Фарма-2020» и Сколково); 4) разработка инъекционной лекарственной формы препарата для

терапии и профилактики острого пиелонефрита, лекарственной нефропатии, травм мозга, ишемии мозга, проведение доклинических исследований (стоимость проекта около 40 млн. рублей, возможные источники финансирования ФЦП «Фарма-2020» и Фонд Сколково);

5) внедрение глазных капель «Визомитин» в клиническую практику для лечения больных синдромом сухого глаза (стоимость проекта около 30 млн. руб., финансируется РОСНАНО и частным инвестором);

6) создание GMP производства линейки лекарственных препаратов на основе митохондриально-направленных антиоксидантов (стоимость проекта около 100 млн. руб., частично финансируется РОСНАНО и частным инвестором);

В среднесрочной перспективе (2014-2016 годы) планируется:

1) внедрение глазных капель «Визомитин» в клиническую практику для лечения больных катарактой, глаукомой, возрастной макулодистрофией (стоимость проекта около 30 млн. руб., частично финансируется РОСНАНО и частным инвестором);

2) проведение первых фаз клинических исследований глазных капель «Визомитин» в США (стоимость проекта около 250 млн. рублей, возможные источники финансирования РОСНАНО и частные инвесторы);

3) проведение клинических исследований перорального лекарственного препарата на основе митохондриально-направленных антиоксидантов (стоимость проекта около 70 млн. рублей, возможные источники финансирования ФЦП «Фарма-2020», РОСНАНО и Сколково);

4) проведение клинических исследований инъекционной лекарственной формы препарата (стоимость проекта около 70 млн. рублей, возможные источники финансирования ФЦП «Фарма-2020», РОСНАНО и Сколково);

5) разработка лекарственных гелей и пластырей на основе митохондриально-направленных антиоксидантов для нанесения на кожу для лечения диабетических и иных язв и/или обеспечения постепенного введения препаратов, проведение доклинических исследований (стоимость проекта около 30 млн. рублей, возможные источники финансирования ФЦП «Фарма-2020» и Сколково);

6) разработка лекарственных аэрозолей на основе митохондриально-направленных антиоксидантов, проведение доклинических исследований (стоимость проекта около 30 млн. рублей, возможные источники финансирования ФЦП «Фарма-2020» и Сколково);

В долгосрочной перспективе (2017-2020 годы и далее) планируется:

1) вывод глазных капель «Визомитин» на международные рынки (США, страны ЕС) через проведение заключительных фаз клинических исследований зарубежом и создании там производства препарата или через лицензирование технологии крупным фармацевтическим компаниям;

2) регистрация, создание производства, внедрение в клиническую практику пероральной и инъекционной лекарственных форм препаратов на основе митохондриально-направленных антиоксидантов (возможные лечебные показания диабет, ревматоидный артрит, острый пиелонефрит, лекарственная нефропатия, травмы мозга, ишемия мозга, стоимость проекта около 80 млн. рублей, возможные источники финансирования РОСНАНО, Сколково и частные инвесторы);

3) проведение клинических исследований лекарственных гелей, пластырей, аэрозолей на основе митохондриально-направленных

	антиоксидантов (стоимость проектов около 60 млн. рублей каждый, возможные источники финансирования ФЦП «Фарма-2020» и Сколково).
<i>Базовые инновации проекта - описание конкретных продуктов, которые будут получены в результате реализации КППЦ (не более 0,5 стр)</i>	Создание инновационного перорального лекарственного препарата на основе митохондриально-направленных антиоксидантов, направленного на борьбу с широким спектром патологий, связанных с возрастом. Создание производства лекарственных гелей, пластырей и аэрозолей на основе митохондриально-направленных антиоксидантов.
<i>Конкурентные преимущества результатов проекта (не более 0,5 стр)</i>	В настоящее время единственным аналогом продуктов проекта можно считать технологии новозеландской биотехнологической компанией Antipodean Pharmaceuticals, находящиеся на 2-й стадии клинических испытаний по нескольким направлениям (болезнь Паркинсона, гепатит С) и на стадии доклинических испытаний по остальным. В «пайплайне» этой компании есть несколько митохондриально-адресованных антиоксидантов, существенно уступающих по своим фармакологическим характеристикам веществам, разработанным проектом «Ионы Скулачева». Лучшим веществом-кандидатом Antipodean Pharmaceuticals является антиоксидант MitoQ на основе убихинона (он же является единственным рециркулирующим антиоксидантом в «пайплайне» компании). Согласно результатам прямых сравнительных экспериментов на нескольких моделях (бесклеточных, культурах клеток, животных моделях), MitoQ существенно менее эффективен как антиоксидант, по сравнению с SkQ – веществами, разработанными проектом. По заказу ООО «Митотех» в Институте Цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) было проведено прямое сравнение препаратов SkQ1 и MitoQ по эффективности предотвращения заболеваемости крыс катарактой и дистрофией сетчатки. Результаты убедительно показывают практическое отсутствие эффективности MitoQ при выраженном эффекте действия SkQ1. Также MitoQ не оказал никакого положительного действия на пациентов с болезнью Паркинсона в клинических испытаниях, хотя и проявил некоторую противовоспалительную активность в клинических испытаниях по гепатиту С (фаза 2). Однако этой активности оказалось недостаточно для продолжения испытаний фазы 3.
<i>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр)</i>	Окислительный стресс и повреждение биомолекул, вызываемое свободными радикалами (СР) и активными формами кислорода (АФК), играют существенную роль в патогенезе многих заболеваний, считающихся на данный момент неизлечимыми. Несмотря на существование большого количества природных и синтетических антиоксидантов, призванных нейтрализовать АФК, клиническое применение антиоксидантов крайне ограничено из-за небольшой неэффективности. Митохондрии, общепризнано, играют основную роль в генерации СР и АФК и, одновременно, являются основной мишенью для поражения этими соединениями. Таким образом возможно формирование

	<p>своеобразного «порочного круга» АФК, связанного с митохондриями (ROS-induced ROS release, Zorov et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1001-14). Применение нанотехнологических подходов позволяет конструировать антиоксиданты нового поколения – адресно доставляемые во внутреннюю мембрану митохондрий и рециркулируемые электрон-транспортной цепью, располагающейся в этой мембране. Эксперименты с такими митохондриально-адресованными антиоксидантами показали, что их эффективность в тысячи и, иногда, миллионы раз превышает эффективность традиционных, ненаправленных антиоксидантов. Эти предпосылки вкупе с ранее полученными экспериментальными данными позволяют предположить, что на основе митохондриально-адресованных антиоксидантов возможна разработка линейки лекарственных препаратов, способных помочь в борьбе с целым набором опаснейших заболеваний, ассоциированных с окислительным стрессом, таких как: офтальмологические заболевания (дистрофия сетчатки, глаукома, катаракта), сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, аритмия, инсульт, инфаркт почки), хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, рассеянный склероз), последствия метаболических патологий (последствия диабета, остеопороз).</p> <p>Предполагается, что в течение ближайших 5-6 лет будут разработаны, выведены на российский фармацевтический рынок и внедрены в клиническую практику новые лекарственные препараты на основе митохондриально-направленных антиоксидантов.</p> <p>В течение ближайших 15-20 лет планируется вывод этих лекарственных препаратов на международные рынки.</p> <p>Возможно появление иных способов направленной доставки активных веществ в митохондрии и ещё более эффективных антиоксидантов нового поколения. В этом случае проект может быть скорректирован в соответствующем направлении.</p>
<p><i>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Поскольку разрабатываемые на основе митохондриально-направленных антиоксидантов лекарственные препараты предназначены для борьбы с широким кругом различных, связанных с возрастом патологий, в каждом конкретном случае надо рассматривать соответствующие конкретные рынки лекарственных препаратов. Например, объём мирового рынка фармацевтических препаратов составлял около \$710 млрд. на 2008 год, при этом темпы роста мирового рынка фармацевтических препаратов составляют 5-6% в год. На основании результатов исследования, проведённого Aston Consulting, общий объём мирового офтальмологического рынка (на который планируется выводить первый из разрабатываемых лекарственных препаратов – глазные капли «Визомитин») в 2007 году оценивался в \$27,4 млрд. При этом фармацевтический сегмент занимает 42% от общего офтальмологического рынка и составляет \$11,52 млрд. По прогнозу тех же консультантов, в следующие 5 лет (до 2012 года) ожидается стабильный рост рынка (CAGR(2005-2012) =11% и CAGR(2007-2012) =12%), и его объём предположительно составит более \$19 млрд. Как следует из анализа рыночной ситуации на мировом рынке офтальмологических препаратов, наибольшая доля рынка – 39% приходится на долю противоглаукомных препаратов. Другие 5 наиболее значимых сегментов имеют примерно</p>

	равные доли 10%-12% (синдром сухого глаза 12%, аллергия 11%, возрастная макулодистрофия 10%, инфекции 10%, .другие 8%).
<i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ. (не более 0,5 стр)</i>	Комплексный проект «Митохондриальные технологии» направлен на разработку и внедрение инновационных технологий, в первую очередь нацеленных на борьбу с возрастными патологиями и процессом старения организма. В рамках проекта будут создаваться лекарственные препараты, несущие в себе комбинацию двух типов действующих факторов – 1) прерывающих деструктивные клеточные программы и 2) замедляющих возрастные нарушения работы систем, осуществляющих контроль качества клеточных механизмов (quality control machinery).
<i>Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов) (законодательное, техническое, госзаказ, подготовка кадров, другие) (не более 0,5 стр)</i>	Для разработки и внедрения продуктов КППЦ «Митохондриальные технологии» желательно обеспечить соответствующее финансирование отдельных проектов, входящих в комплексный проект полного цикла.
<i>Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i>	Федоркин Олег Николаевич ofedorkin@gmail.com , ofedorkin@mitotech.ru , кандидат биологических наук; ведущий научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского, МГУ им. М.В.Ломоносова; заместитель директора ООО «Митотех» по регистрации лекарственных препаратов; менеджер проектов ООО «НИИ Митоинженерии МГУ»; ученый секретарь НТС «Наномедицинские технологии» ТП «Медицина будущего».