

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ
«Трансляционная медицина»

КРАТКИЙ ПАСПОРТ

комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

Наименование проекта	Разработка новых биомишеней и тест-систем и их использование для создания инновационных лекарств.
Период исполнения проекта	2014-2016 годы.
Цель и задачи проекта (с декомпозицией на ближне-, средне- и долгосрочную перспективу)	<p>Целью данного проекта является разработка новых фармакологических биомишеней и мишень-ориентированных тест-систем, направленных на поиск перспективных биологически-активных соединений – потенциальных лекарственных препаратов.</p> <p>Концептуальным подходом к созданию инновационных лекарств является использование <i>технологической платформы биологического скрининга</i>. Этот подход предполагает проведение систематического биологического тестирования (скрининга) широкого разнообразия оригинальных патентоспособных химических соединений, а также образцов биологически активных веществ, выделенных из природных источников, на основе актуальных мишень-ориентированных тест-систем. Эта технологическая платформа включает в себя целый набор современных технологий исследований, в том числе поиски новых биомишеней и новых молекул, в том числе компьютерный скрининг; технологии создания <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> тест-систем биоскрининга; геномные и протеомные подходы и др. Среди мишеней важнейшую роль играют белки, связанные с этиологией заболеваний.</p> <p>Для выполнения КППЦ будет создана сетевая инфраструктура на базе существующих научных центров РАН, РАМН и др., способная</p> <ul style="list-style-type: none">- реализовать поиск новых биомишеней, создание моделей болезней и тест-систем, включая клеточные и животные модели и тест-системы <i>in vivo</i>,- обеспечить на их основе систематический скрининг образцов химических и природных соединений – потенциальных лекарственных препаратов. <p>В качестве биомишеней будут использованы:</p> <ul style="list-style-type: none">- серин-треониновые протеинкиназы CDK4, CDK5, GSK3 и другие протеинкиназы <i>Caenorhabditis elegans</i>, <i>Drosophila melanogaster</i>, <i>Homo sapiens</i>;- паннексины, протеазы (включая β- и γ-секретазы), амилоидные пептиды, белок тау и другие белки <i>Caenorhabditis elegans</i>, <i>Drosophila melanogaster</i>, <i>Homo sapiens</i>. <p>В ближнесрочной перспективе задачи проекта состоят в</p> <ul style="list-style-type: none">- создании тест-системы на основе бактерий: <i>Streptomyces fradiae</i>/APHVIII/CDK4, <i>Streptomyces fradiae</i>/APHVIII/CDK5, <i>Streptomyces fradiae</i> /APHVIII/GSK3B; тест-системы на основе моделей дегенерации сетчатки и мозга в культуре клеток <i>Homo sapiens</i>, с использованием паннексинов в качестве биомишеней; тест-системы <i>in vivo</i> на основе моделей нейродегенеративных заболеваний (синуклеинопатий и таупатий) у <i>Caenorhabditis elegans</i> и <i>Drosophila melanogaster</i> с использованием секретаз, амилоидных пептидов, белка тау, протеинкиназ GSK3 и CDK5 в качестве биомишеней.- моделировании, синтезе, подборе в имеющихся сфокусированных библиотеках, выделении из природных источников биологически активных вещества для проведения скринингов.

	<p>В среднесрочной перспективе задачи проекта состоят в</p> <ul style="list-style-type: none"> - валидации созданных мишень-ориентированных моделей и тест-систем на основе известных биологически активных соединений; - скрининге перспективных биологически-активных соединений – потенциальных лекарственных препаратов и продуцирующих их штаммов бактерий (<i>in vivo</i> скрининг на про- и эукариотических клеточных тест-системах; <i>in vivo</i> скрининг на животных моделях); - отборе пяти лидерных кандидатных лекарственных препаратов. <p>В долгосрочной перспективе задачи проекта состоят в</p> <ul style="list-style-type: none"> - разработке лабораторных методов и лабораторных регламентов для скрининга новых биомишень-направленных лекарств; - создании технологической платформы скрининга.
<p>Финансирование проекта (млн.руб.)</p>	<p>Общее финансирование на весь период проекта -189 млн. руб., в том числе:</p> <ul style="list-style-type: none"> на 2014 год – 20 млн. руб на 2015 год – 20 млн. руб на 2016 год – 20 млн. руб
<p>Основания для инициации проекта, актуальность проекта. (не более 1 стр)</p>	<p>Актуальной задачей современной биологии и медицины является поиск новых препаратов для лечения различных заболеваний человека. Создание лекарственных средств нового поколения, базирующееся на понимании механизмов болезни и научно обоснованных способов вмешательства в них, можно рассматривать как современную фармакологическую стратегию. Специфичность и направленность действия лекарства имеет принципиальное значение при лечении заболевания. Поиск терапевтических агентов и их мишеней, которые специфично взаимодействуют между собой, представляет собой сложную задачу. Эффективное решение этой задачи становится возможным в результате разработки методов высокопродуктивного, чувствительного, быстрого и дешевого скрининга лекарственных препаратов. Практическая реализация этой задачи требует разработки технологической платформы, способной обеспечить создание лекарств нового поколения. Ее элементами являются: новые биомишени (молекулы, играющие ключевую роль в патогенезе заболеваний); эффективные тест-системы для скрининга модуляторов этих мишеней; библиотеки химических веществ-модуляторов – потенциальных лекарственных препаратов.</p> <p>Снижение смертности и продление здоровой человеческой жизни являются одним из приоритетных направлений работы в биологии и медицине. Известно, что старение сопряжено с развитием различных нейродегенеративных заболеваний, и, следовательно, предупреждение и лечение этих заболеваний, замедление старения и продление жизни могут быть связаны с коррекцией одних и тех же метаболических путей и вызваны вмешательством одних и тех же агентов. В связи с этим поиск лекарств против старческих деменций является одновременно и поиском геропротекторов, механизм действия которых направлен на нервную систему. В структуре неврологической патологии нейродегенеративные заболевания занимают значительное место, являясь основной причиной деменции и различных расстройств движений. К нейродегенеративным заболеваниям относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, паркинсоническая деменция, кортикобазальная дегенерация, болезнь Пика, лобно-височная деменция, прогрессирующий надъядерный паралич и другие заболевания. В совокупности эти болезни поражают значительную часть населения. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в Центре по изучению болезни Альцгеймера Научного центра психического здоровья РАМН, 4,5% населения г. Москвы в возрасте старше 60 лет страдают</p>

	<p>болезнью Альцгеймера.</p> <p>В настоящее время для лечения нейродегенеративных заболеваний наиболее широко используется симптоматическая терапия: вазоактивные (кавинтон, сермион), комбинированные (фезам, инстенон), ГАМК-эргическими (аминалон) средства, препараты, воздействующие на специфические нейромедиаторные системы мозга (реминил, арисепт, нейромидин, глиатилин), средства с нейротрофическим (кортексин, церебролизин) и нейрометаболическим (актовегин, глицин, семакс, луцетам, пирацетам) действием. В связи с этим, разработка инновационных лекарств с известным механизмом действия имеет особое значение.</p>
Ожидаемый результат (не более 3 абзацев)	<p>Будут разработаны модели нейродегенеративных болезней (дегенерации сетчатки и мозга, синуклеинопатий, таупатий) и валидированы созданные на их основе клеточные (бактериальные клетки, культуры клеток человека) и животные (<i>Caenorhabditis elegans</i>, <i>Drosophila melanogaster</i>) тест-системы для скрининга <i>in vivo</i> модуляторов отобранных биомишеней.</p> <p>На базе разработанных и валидированных тест-систем будут разработаны лабораторные методики и лабораторные регламенты проведения скринингов широкого и среднего масштаба, предназначенных для поиска новых биомишень-направленных лекарств.</p> <p>Для дальнейших доклинических испытаний будут отобраны пять лидерных молекул – кандидатов в лекарственные средства.</p>
Организационные участники проекта и управление проектом	<p>-Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук (ИОГен РАН). http://www.vigg.ru/</p> <p>-ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН (ФГБУН ИМГ РАН) http://www.img.ras.ru/</p> <p>-АНО «Научно- исследовательский центр биотехнологии антибиотиков и других биологически активных веществ «БИОАН» (АНО «НИЦ «БИОАН») www.bioan.ru</p> <p>-ФГБУ Научно- исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Гаузе РАМН (ФГБУ «НИИНА» РАМН) http://www.gause-inst.ru/</p> <p>-Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН (ИОС УрО РАН) http://www.ios.uran.ru/</p> <p>-ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН (ФГБУН НИОХ СО РАН) http://www.nioch.nsc.ru/</p> <p>-ФГБУ Центральный научно- исследовательский институт туберкулеза РАМН в лице директора (ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН) http://www.cniitramn.ru/</p> <p>-ГБОУ ВПО « Санкт- Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации www.spcpa.ru</p> <p>-Инновационная компания «Асинекс» http://www.asinex.ru</p>
Наличие Соглашения о Консорциуме	<p>Есть соглашение о Консорциуме.</p> <p>Есть Соглашение о Международном консорциуме «TBResist Global Genome Sequencing Consortium for Drug Resistant»</p>
Общий план реализации проекта, этапы проекта (не более 1,5 стр)	<p>Общий план реализации проекта включает 6 этапов, реализация которых будет частично перекрываться по времени.</p> <p>Этап 1. Разработка и детализация программы исследований в проекте (первое полугодие выполнения проекта).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Аналитический обзор современной научно-технической, нормативной, методической литературы, затрагивающей научно-техническую проблему, исследуемую в рамках проекта. - Проведение патентных исследований по ГОСТ 15.011-96.

	<ul style="list-style-type: none"> - Детальное обоснование выбора методов и средств, направлений исследований и способов решения поставленных задач. - Разработка детального согласованного плана исследований. <p>Этап 2. Создание моделей болезней и тест-систем для скрининга (второе-пятое полугодие выполнения проекта).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Создание тест-системы на основе бактерий: <i>Streptomyces fradiae</i>/APHVIII/CDK4, <i>Streptomyces fradiae</i>/APHVIII/CDK5, <i>Streptomyces fradiae</i> /APHVIII/GSK3B. - Создание тест-системы на основе моделей дегенерации сетчатки и мозга в культуре клеток <i>Homo sapiens</i>, с использованием паннексинов в качестве биомишеней. - Создание тест-системы на основе моделей синуклеинопатий у <i>Caenorhabditis elegans</i> с использованием секретаз и амилоидных пептидов в качестве биомишеней. - Создание тест-системы на основе моделей таупатий у <i>Drosophila melanogaster</i> с использованием протеинкиназ GSK3 и CDK5 в качестве биомишеней. <p>Этап 3. Подготовка материала для проведения скринингов (второе-пятое полугодие выполнения проекта).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Моделирование широкого круга низкомолекулярных соединений различных химических классов, пригодных в качестве потенциальных модуляторов разрабатываемых биомишеней. - Химический синтез широкого круга низкомолекулярных соединений различных химических классов, пригодных в качестве потенциальных модуляторов разрабатываемых биомишеней. - Создание коллекции штаммов бактерий, выделенных из кишечной микробиоты здоровых людей 30-50 лет, здоровых людей 70-80 лет и страдающих болезнью Альцгеймера 70-80 лет. - Отбор новых веществ, пригодных в качестве потенциальных модуляторов разрабатываемых биомишеней, на базе природных химических соединений новых классов. <p>Этап 4. Валидация созданных мишень-ориентированных моделей и тест-систем на основе известных биологически активных соединений (четвертое-шестое полугодие выполнения проекта).</p> <p>Этап 5. Проведение скрининга биомишень-направленных препаратов нового поколения и продуцирующих их штаммов бактерий (пятое-седьмое полугодие выполнения проекта).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>in vivo</i> скрининг биомишень-направленных препаратов с использованием про- и эукариотических клеточных тест-систем. - <i>in vivo</i> скрининг штаммов бактерий-продуцентов с использованием тест-системы на базе <i>Caenorhabditis elegans</i>. - <i>in vivo</i> скрининг биомишень-направленных препаратов с использованием тест-системы на базе <i>Drosophila melanogaster</i>. - Отбор пяти лидерных кандидатных лекарственных препаратов. <p>Этап 6. Разработка концепции и рекомендаций по созданию оригинальной технологической платформы скрининга лекарственных препаратов нового поколения (восьмое полугодие выполнения проекта).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Разработка лабораторных методов и лабораторных регламентов для скрининга новых биомишень-направленных лекарств. - Создание технологической платформы скрининга.
Базовые инновации проекта -	Будут разработаны оригинальные модели болезней человека с использованием культур клеток <i>Streptomyces fradiae</i> и <i>Homo sapiens</i> и модельных животных, <i>Caenorhabditis elegans</i> и <i>Drosophila melanogaster</i> , с использованием секретаз,

<p>описание конкретных продуктов, которые будут получены в результате реализации КППЦ (не более 0,5 стр)</p>	<p>амилоидных пептидов, белка тау, протеинкиназ GSK3 и CDK5 в качестве биомишеней. На базе созданных моделей будут разработаны оригинальные тест-системы для использования в скринингах потенциальных лекарств, специфичных в отношении выбранных биомишеней. Будут разработаны новые методы, методики и лабораторные регламенты для скрининга биомишень-направленных лекарств, направленных на лечение нейродегенеративных заболеваний. Будет создана технологическая платформа скрининга. Будет отобрано пять лидерных кандидатных лекарственных препаратов.</p>
<p>Конкурентные преимущества результатов проекта (не более 0,5 стр)</p>	<p>Разработанные тест-системы не будут иметь аналогов в мире и станут основой для отбора лекарств нового поколения, направленных на лечение нейродегенеративных заболеваний. Химический синтез и отбор на базе природных химических соединений позволит получать вещества различных химических классов с новым механизмом действия на новые биомишени. Отобранные биологически активные вещества – потенциальные лекарственные препараты будут обладать заданной специфичностью не только в отношении конкретной патологии, но даже в отношении конкретного механизма, вызывающего эту патологию. Методологические разработки, полученные в результате выполнения проекта, могут быть использованы при разработке аналогичных тест-систем для скрининга антимикробных, противораковых и других препаратов.</p>
<p>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр)</p>	<p>Предлагаемые исследования в рамках КППЦ будут проводиться на стыке нескольких научных дисциплин, обеспечивая выход отечественной науки и медицины на передовые позиции в мировом масштабе. Развитие отечественной науки крайне благоприятно отразится на престиже России на международной арене, формируя устойчивый положительный образ будущего, и тем самым будет способствовать не только сохранению научно-технического потенциала страны, но и привлечению мировых специалистов в области молекулярной генетики, химии и медицины.</p>
<p>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</p>	<p>Потенциальный рынок результатов проекта – рынок лекарственных препаратов, специфически направленных на лечение нейродегенеративных заболеваний. В настоящее время для лечения нейродегенеративных заболеваний наиболее широко используется симптоматическая терапия, причем эффективность большинства лекарств в отношении нейродегенеративных заболеваний не доказана. Кроме того, при лечении пожилых и старых людей все лекарственные средства должны применяться с осторожностью, т. к. с возрастом нарушается всасывание, распределение, метаболизм и экскреция многих препаратов, поэтому специфичность фармакологического подхода в отношении конкретных патологий, отсутствие побочных эффектов широкого действия являются крайне важными. В связи с этим, разработка инновационных лекарств с известным механизмом действия имеет особое значение. Нарботки проекта могут быть также использованы на рынке создания других биомишень-ориентированных лекарственных препаратов.</p>
<p>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате</p>	<p>Основным эффектом от реализации КППЦ будет повышение эффективности терапии нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся высокой социальной значимостью и являющихся существенной причиной смертности. Создание оригинальных доступных лекарственных препаратов нового поколения, характеризующихся специфичностью и направленностью действия в отношении конкретных молекулярных мишеней, связанных с возникновением патологий, сделает лечение доступным для широких слоев</p>

реализации КППЦ. (не более 0,5 стр)	населения, повысит лекарственную безопасность страны и в целом благоприятно отразится на социально-экономической ситуации.
Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов) (законодательное, техническое, госзаказ, подготовка кадров, другие) (не более 0,5 стр)	Для внедрения разработки предполагается получить госзаказ в рамках программы Фарма 2020, который предоставит возможность для дальнейшего успешного развития. Техническая реализация будет возможна на базе создаваемого центра скрининга при ИОГен РАН. Для подготовки кадров будет использовано взаимодействие Научно-учебных центров организаций – участников проекта с соответствующими ВУЗами (МГУ, СПбГУ, МФТИ, РХТУ и другими).
Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица	ФГБУН Институт общей генетики имени Н.И.Вавилова РАН (ИОГен РАН) www.vigg.ru . Профессор, д.б.н, зав. отделом ИОГен РАН Даниленко Валерий Николаевич Москва, 119991, ГСП-1, ул.Губкина, д.3 Тел.: (499)135-3056; Тел./Факс: (499)135-4194; danilenk@rutenia.ru