

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ
«Трансляционная медицина» и «Инновационные фармацевтические препараты»**

КРАТКИЙ ПАСПОРТ
комплексной программы полного цикла (КППЦ)

<i>Наименование программы</i>	«Конъюгированные углеводные вакцины» («Гликовакцины»)
<i>Период исполнения программы</i>	Длительность проекта, включая проведение клинических испытания конъюгированных углеводных вакцин, составляет 11-12 лет.
<i>Основания для инициации программы, актуальность проекта. (не более 1 стр)</i>	<p>Основанием для инициации программы и входящих в неё проектов является отсутствие в настоящее время эффективных средств для лечения ряда социально значимых онкологических и инфекционных заболеваний. В случае бактерий, плесневых грибов и дрожжей целесообразность и актуальность разработки вакцин диктуется и возрастающей резистентностью патогенов к действию антибиотиков.</p> <p>Научная актуальность проектов данной КППЦ обеспечивается уровнем знаний в областях молекулярной биологии, иммунологии, биохимии и других, открывающих впервые механизмы патогенеза и показывающие пути создания инновационных вакцин. Фактически именно эти пионерские результаты и формируют «вызов» для исследователей, обладающих комплексом методов и технологий, необходимых для разработки гликоконъюгатных вакцин. Их оптимальное воплощение для достижения каждого из целевых подрезультатов и составляет суть научных проблем, решаемых в рамках данного КППЦ. Они относятся к областям тонкого органического синтеза, химии и биохимии углеводов, иммунологии, биотехнологии, молекулярной биологии и другим областям знаний о живом.</p>
<i>Ожидаемый результат (не более 3 абзацев)</i>	<p>Разработка стереонаправленных методов синтеза спейсерированных форм антигенных олиго- и полисахаридов – лигандов для синтеза конъюгированных вакцин, а также освоение технологий производства современных белков-носителей, применимых для создания конъюгированных вакцин и обладающих адъювантными свойствами, усиливающими иммунный ответ.</p> <p>Разработка подходов для проведения конъюгации спейсерированных форм антигенных олиго- и полисахаридных лигандов с вакцинными белками-носителями и получение вакцинных кандидатов с их последующими доклиническими и клиническими исследованиями. Целевые вакцины включают противомеланомную онковакцину, противогрибковую вакцину на основе общего бета-глюканового антигена плесневых грибов и дрожжей, избирательную вакцину для предотвращения аспергиллёза, поливалентную пневмококковую вакцину, вакцины против поражения <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (синегнойная палочка), <i>Enterococcus</i> и некоторыми другими патогенами.</p> <p>Базируясь на имеющихся технологических компетенциях участников КППЦ и их приборной и экспериментальной базы будут выполняться исследования в родственных областях, связанных со структурным анализом природных олиго- и полисахаридов (включая водорослевые, бактериальные и грибковые полисахариды, углеводные антибиотики и другие биологически активные гликозиды), синтезу гликомиметиков, имеющих лекарственный потенциал и других гликоосоединений, для создания новых направлений НИР и ОКР участников КППЦ, в том числе и формирования новых КППЦ.</p>
<i>Организации-участники проекта и управление проектом</i>	<p>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН, http://www.ioc.ac.ru)</p> <p>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Российской академии медицинских наук (ВНИИВС РАМН, http://www.instmech.ru/);</p> <p>Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук (РОНЦ РАМН, http://www.ronc.ru/);</p> <p>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства;</p> <p>Закрытое акционерное общество «БиоХимМак СТ» (БХМ СТ, http://www.bcmst.ru/)</p> <p>Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (НПО</p>

	<p>Микроген, http://www.microgen.ru/); филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России «Пермское НПО «Биомед» (НПО «Биомед», http://www.biomed.perm.ru/).</p> <p>ООО «Научно – Производственная Компания «Экохимпроект» и другие.</p>
<p><i>Финансирование программы (млн.руб.)</i></p>	<p><i>Общее финансирование на весь период проекта -2219 млн., в том числе:</i></p> <p><i>на 2013 год – 65 млн.</i></p> <p><i>на 2014 год – 50 млн.</i></p> <p><i>на 2015 год – 62 млн.</i></p>
<p><i>Общий план реализации программы, этапы (не более 1,5 стр)</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Разработка и внедрение технологии получения белка-носителя детоксифицированного столбнячного токсина (дТТ) специального качества для конъюгированных вакцин. 2. Разработка и внедрение технологии получения других белков-носителей специального качества для конъюгированных вакцин, распознающегося иммунными клетками и поэтому проявляющего адьювантные свойства. 3. Научно-исследовательские работы по синтезу углеводных вакцинных лигандов, отвечающих фрагментам грам-отрицательной бактерии <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; синтез, иммунологическое исследование наиболее перспективного вакцинного кандидата; проведение доклинических и клинических исследований, а в долгосрочной перспективе и освоение производства данной вакцины. 4. Научно-исследовательские работы по синтезу углеводных вакцинных лигандов, отвечающих фрагментам общего бета-глюканового полисахаридного антигена плесневых грибов и дрожжей; синтез, иммунологическое исследование наиболее перспективного вакцинного кандидата; проведение доклинических и клинических исследований, а в долгосрочной перспективе и освоение производства данной вакцины. 5. Разработка конъюгированной импортозамещающих пневмококковой и гемофильной вакцин на спейсированных форм основе олиго- и полисахаридных лигандов и адьювантных белков-носителей, доклинические и клинические медицинские испытания вакцины. 6. Научно-исследовательские работы по синтезу углеводных онкоантигенных вакцинных лигандов, специфично представленных на поверхности клеток метастазирующей меланомы; синтез, иммунологическое исследование наиболее перспективного вакцинного кандидата, проведение доклинических и клинических исследований, а в долгосрочной перспективе и освоение производства данной вакцины. 7. Научно-исследовательские работы по синтезу углеводных вакцинных лигандов, отвечающих фрагментам Грам-положительных бактерий (кокков) <i>Enterococcus faecalis</i>; синтез, иммунологическое исследование наиболее перспективного вакцинного кандидата; проведение доклинических и клинических исследований, а в долгосрочной перспективе и освоение производства данной вакцины. 8. Научно-исследовательские работы по синтезу углеводных вакцинных лигандов, отвечающих фрагментам антигенного полисахарида альфа-глюкана <i>Aspergillus fumigates</i> (чёрная плесень); синтез, иммунологическое исследование наиболее перспективного вакцинного кандидата против инвазивного аспергиллёза; проведение доклинических и клинических исследований, а в долгосрочной перспективе и освоение производства данной вакцины. 9. Научно-исследовательские работы по структурному анализу и изучению профиля биологической активности природных олиго- и полисахаридов (включая водорослёвые, бактериальные и грибковые полисахариды, углеводные антибиотики и другие биологически активные гликозиды), создание задела для новых направлений НИР и ОКР участников КППЦ, в том числе и формирования новых КППЦ. 10. Научно-исследовательские работы по синтезу гликомиметиков, имеющих лекарственный потенциал и других гликосоединений, создание задела для новых направлений НИР и ОКР участников КППЦ, в том числе и формирования новых КППЦ.
<p><i>Базовые инновации программы - описание конкретных продуктов, которые будут получены в</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Технология получения белка-носителя детоксифицированного столбнячного токсина (дТТ) специального качества для конъюгированных вакцин. 2. Технологии получения других белков-носителей специального качества для конъюгированных вакцин, распознающихся иммунными клетками и проявляющих вследствие этого адьювантные свойства. 3. Кандидатные конъюгированные импортозамещающие пневмококковая и гемофильная вакцины, полученная с использованием разработанных отечественных белков-носителей. 4. Кандидатная конъюгированная противогрибковая вакцина на основе олигосахаридных фрагментов общего бета-глюканового полисахаридного антигена плесневых грибов и дрожжей.

<p><i>результате реализации КППЦ (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>5. Кандидатная конъюгированная вакцина против грам-отрицательной бактерии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (синегнойная палочка) на основе олигосахаридных фрагментов поверхностных полисахаридов данного микроорганизма.</p> <p>6. Кандидатная онковакцина против меланомы на основе углеводных лигандов, специфично представленных на поверхности клеток метастазирующей меланомы.</p> <p>7. Кандидатная конъюгированная вакцина против грамположительных бактерий (кокков) <i>Enterococcus faecalis</i> на основе олигосахаридных фрагментов поверхностных полисахаридов данного микроорганизма.</p> <p>8. Кандидатная противогрибковая вакцина на основе олигосахаридных фрагментов полисахарида альфа-глюкана <i>Aspergillus fumigates</i> (чёрная плесень).</p> <p>9. Новый антибиотик гликопептидной природы нового типа с антитуберкулёзной и противобактериальной активностью.</p> <p>10. Гликомиметики с выраженной мишень-направленной способностью ингибировать взаимодействие фармакологически значимых белков-лектинов и их лигандов.</p>
<p><i>Конкурентные преимущества результатов программы (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Конъюгированные углеводные вакцины на основе синтетических антигенных олиго- и полисахаридных лигандов строго определённого строения имеют конкурентные преимущества перед неконоъюгированными полисахаридными вакцинами, поскольку последние не способны вызывать Т-клеточный иммунный ответ, не вызывают эффекта «иммунной памяти» и неприменимы для детей моложе 6 лет. В то же время, конъюгированные углеводные вакцины на основе синтетических олигосахаридных лигандов превосходят конъюгированные вакцины на основе полисахаридов, выделенных из природных источников, так как последние с трудом поддаются необходимой очистке от антигенных примесей различной природы и стандартизации. Кроме того, конъюгированные углеводные вакцины на основе синтетических олигосахаридных лигандов содержат только необходимые защитные эпитопы, тогда как природные полисахариды содержат целый набор эпитопов, многие из которых не вызывают индукцию протективных антител.</p>
<p><i>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Трудно ожидать появление новых прорывных технологических решений в предметной области данной КППЦ, которые бы вызвали необходимость принципиальной коррекции рабочих планов. В подпроектах настоящего КППЦ риск от подобных технологических усовершенствований не выше, чем в других сегментах фармацевтики. Однако может появиться ряд технологических усовершенствований, которые сформируют основу для создания новых поколений вакцин, разрабатываемых в настоящем КППЦ. Например, появятся новые вакцинные белки-носители или вакцинные адъюванты.</p> <p>Вместе с тем, логично предполагать и появление альтернативных подходов для лечения целевых объектов-мишеней настоящего КППЦ. Например, для терапии тех или иных бактериальных патогенов могут быть предложены какие-то инновационные химические или биотехнологические агенты. Однако на рынке всегда представлено несколько продуктов в нише, а кроме этого, поскольку альтернативных продуктов в настоящее время не обозначено, то их разработка в любом случае будет завершена после регистрации целевых продуктов настоящего КППЦ, вероятно даже только тогда, когда они перейдут в категорию дженериков.</p>
<p><i>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Благодаря специфичности и активности действия, вакцины, наряду с терапевтическими антителами и другими биотехнологическими продуктами, становятся фармацевтическими средствами будущего. Однако из-за высокой технологичности освоение их масштабного производства и коммерциализация доступна, прежде всего, для крупных фармкомпаний с объёмами продаж, исчисляемыми сотнями миллионов долларов США. Именно они накапливают и реализуют на своей специализированной производственной базе большинство разработок.</p> <p>Положение дел в России в этом смысле отвечает мировым тенденциям. Действительно, участвующее в настоящем проекте НПО Микроген, является национальным лидером, реализующим на своих предприятиях лучшие отечественные вакцинные разработки, первоначально разрабатываемые в специализированных отечественных исследовательских центрах. Именно этот путь предполагается воплощать для коммерциализации целевых продуктов настоящего КППЦ.</p> <p>Рынок конъюгированных вакцин в России, включающий на данный момент только пять зарегистрированных препаратов, очень молод и показывает высокие темпы роста. Тенденция интенсивного роста сохранится и к 2020 году. Условный рынок только пяти упомянутых выше вакцин составит 1 878 908 упаковок в год или в стоимостном выражении - около 1, 4 млрд. рублей. Планируемый же госзаказ только на пневмококковую вакцину превысит стоимость всего национального календаря прививок. Необходимо подчеркнуть, что целевые конъюгированные углеводные вакцины на основе</p>

	<p>синтетических антигенных олигосахаридных лигандов строго определённого строения в настоящее время отсутствуют на фармацевтическом рынке и разрабатываются впервые в мировой практике.</p>
<p><i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ. (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Настоящий проект направлен на решение задачи исключительной социальной значимости для России – разработку инновационных вакцин, остро необходимых для решения актуальных задач здравоохранения.</p> <p>Очень важным социально-экономическим эффектом от реализации КППЦ является и ликвидация технологической отсталости России (применительно к рассматриваемому сегменту фармацевтики) и её зависимости от импортных поставок. Действительно, из-за отсутствия производства в России современных вакцинных белков-носителей не могли и разрабатываться эффективные и специфичные конъюгированные вакцины.</p> <p>Развитие новых технологий и методов, получение новых знаний, создание в перспективе рабочих мест и организация социально значимых продуктов, повышающих качество жизни населения, также являются социально-экономическими эффектами, которые будут получены в результате реализации КППЦ.</p>
<p><i>Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов) (законодательное, техническое, госзаказ, подготовка кадров, другие) (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Конкретные предложения по изменению федеральных законов, отраслевых регламентов и инструкций будут выработываться в ходе выполнения отдельных подпроектов (этапов) КППЦ.</p> <p>Факторы, препятствующие выполнению проекта, связаны с несовершенством таможенного регулирования, тормозящие оперативную поставку необходимых реагентов и оборудования по серийным каталогам компаний-поставщиков.</p> <p>Для успешного выполнения НИР в рамках данного КППЦ желательно получение финансирования в рамках госконтрактов Минобрнауки. Для успешного проведения предклинических и клинических испытаний необходимо получения финансирования в рамках госконтрактов ФЦП «Фарма 2020».</p> <p>На данном этапе планирования КППЦ не представляется целесообразным организации программы подготовки кадров. Направление сотрудников на стажировки в зарубежные центры будет проводиться с целью решения конкретных задач каждого из этапов КППЦ по мере их появления.</p>
<p><i>Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i></p>	<p>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов, член-корр. РАН Нифантьев Николай Эдуардович, тел. (499) 1358784, эл. почта nep@ioc.ac.ru.</p>