

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
 НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ
 «Инновационные фармацевтические препараты»
КРАТКИЙ ПАСПОРТ
 комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

<i>Наименование проекта</i>	Разработка инновационных препаратов для генной, генно-клеточной и ген-иммунной терапии онкологических заболеваний
<i>Период исполнения проекта</i>	2014-2020
<i>Цель и задачи проекта (с декомпозицией на ближне-, средне- и долгосрочную перспективу)</i>	<p>Создание инновационных генно-терапевтических противораковых средств нового поколения, в том числе:</p> <p>Цель 1 Создание универсальной технологии убийства раковых клеток и их метастазов путем воздействия на митотический аппарат раковых клеток посредством диффундирующих токсинов, образующихся внутри раковой клетки.</p> <p>Цель 2. Разработка генно-терапевтических технологий специфического ингибирования роста опухолей путем воздействия на опухолевое микроокружение.</p> <p>Цель 3. Разработка методов использования мезенхимальных стволовых клеток в качестве средств доставки генно-терапевтических препаратов в опухоль и ее метастазы.</p> <p>Цель 4. Разработка методов направленного воздействия генно-терапевтических препаратов на раковые стволовые клетки.</p> <p>Цель 5. Создание противораковых вакцин, основанных на введении генов, кодирующих модуляторы иммунной системы, в раковые клетки.</p> <p>Цель 6. Выбор моделей и разработка научно-обоснованных методов проведения доклинических и клинических испытаний генно-терапевтических онкологических препаратов.</p> <p><u>В течение 3 лет (ближнесрочная перспектива) планируются следующие работы:</u> Сравнительный анализ модельных животных в реакциях на генно-терапевтические препараты. Выбор наиболее корректных моделей. Составление регламента доклинических испытаний генно-терапевтических противораковых препаратов. Проведение полного комплекса доклинических исследований имеющихся генных препаратов, воздействующих на митотический аппарат раковых клеток посредством диффундирующих токсинов, образующихся внутри раковой клетки. Передача документации для разрешения клинических испытаний. Создание технологий получения систем онкотропных стромальных и мезенхимальных стволовых клеток и внедрения в них терапевтических генов. Разработка технологии получения мезенхимальных стволовых клеток и методов их модификации целевыми генно-терапевтическими конструкциями. Разработка векторных систем, содержащих адресный агент к мишеням поверхности стволовых клеток опухоли. Получение лабораторных образцов генно-клеточных противоопухолевых вакцин, удовлетворяющих требованиям Федерального закона РФ «Об обращении биомедицинских клеточных продуктов». Демонстрация специфической активности вакцинной композиции.</p> <p><u>В течение 5-7 лет (среднесрочная перспектива) планируется следующее:</u> Создание линий для производства опытных партий всех планируемых продуктов для доклинических испытаний на базе сертифицированного опытного производства ИБХ РАН. Проведение 1 и 2 фаз клинических испытаний генно-терапевтических препаратов, воздействующих на митотический аппарат раковых клеток посредством диффундирующих токсинов, образующихся внутри раковой клетки. Полный комплекс доклинических исследований систем онкотропных стромальных и</p>

	<p>мезенхимальных стволовых клеток с внедренными терапевтическими генами, векторных систем, содержащих адресный агент к мишеням поверхности стволовых клеток опухоли. Передача документации для разрешения на проведение клинических испытаний. Проведение 1 и 2 фаз клинических испытаний. Разработка методологии масштабного получения образцов вакцины в соответствии с требованиями закона РФ «Об обращении биомедицинских клеточных продуктов». Проведение доклинических, токсикологических исследований генно-клеточных противоопухолевых вакцин с соблюдением норм GLP. Применение разработанных методов при доклинических испытаниях препаратов.</p> <p><u>В течение 15-20 лет (долгосрочная перспектива) планируется следующее:</u></p> <p>Завершение полного комплекса клинических исследований противораковых генно-терапевтических препаратов. Организация производства и начало коммерческого выпуска препаратов. Внедрение в практическое использование серии профилактических и терапевтических вакцин для профилактики и лечения нескольких нозологических форм опухолей (меланомы, рак почки, рак молочной железы и др.)</p>
<p><i>Финансирование проекта (млн.руб.)</i></p>	<p><i>Общее финансирование на весь период проекта - 880 млн рублей, в том числе:</i></p> <p><i>на 2014 год – 130 млн рублей</i></p> <p><i>на 2015 год – 100 млн рублей</i></p> <p><i>на 2016 год - 100 млн рублей</i></p>
<p><i>Основания для инициации проекта, актуальность проекта.</i> <i>(не более 1 стр)</i></p>	<p>Рак представляет собой в настоящее время наиболее серьезную проблему медицины. Несмотря на громадное число фундаментальных открытий и масштабные федеральные и индустриальные вложения, рак продолжает оставаться заболеванием, только минимально поддающимся контролю средствами современной медицины, особенно по сравнению с другими распространенными болезнями. Действительно, смертность от рака в 21 веке такая же, как и 50 лет назад, тогда как смертность от сердечных, церебрососудистых и инфекционных болезней уменьшилась за это время на 2/3. Ежегодно в РФ выявляется примерно 490 тысяч новых случаев рака; около 200 тысяч больных получают инвалидность (17,6% от общего числа инвалидов), из них порядка 40% – в трудоспособном возрасте. Российский рынок противоопухолевых препаратов – это рынок генерических лекарственных средств. Доля оригинальных (инновационных) препаратов составляет около 14%; в стоимостном выражении более 90% продаж принадлежит препаратам из стран Западной Европы. Россия занимает лишь 2% от всего объема продаж, и эта доля продолжает снижаться, уступая место инновационным зарубежным препаратам. Стоимость онкологических препаратов чрезвычайно высока. Отсутствие собственного производства онкологических препаратов нового поколения делает их в будущем практически недоступными российским гражданам.</p> <p>На сегодняшний день очевидно, что господствовавшая до последнего времени концепция молекулярного нацеливания (таргетинга) противораковых препаратов на ключевые молекулы раковой клетки, вовлеченные в развитие опухоли, находится в кризисном состоянии. Подавляющее большинство агентов этой категории, прошедших доклинические и клинические испытания, оказались малоэффективными; наблюдается замедление появления новых агентов этого типа. Это вполне ожидаемый кризис: рак как заболевание сочетает в себе сложность клеточной организации, присущую и другим болезням, со сложностью растущей эволюлирующей системы, способной адаптироваться к воздействиям лекарствами путем существования микрогетерогенности внутри опухоли. Это приводит к тому, что большинство раковых генов принимают участие в развитии рака только в малой части клеток</p>

	<p>опухоли. Вследствие этого их трудно идентифицировать для использования в качестве мишеней действия противораковых агентов. В результате в терапии рака сложилась критическая ситуация: с одной стороны, медицина располагает достаточно эффективными, но высокотоксичными средствами химиотерапии, с другой - малотоксичными, но малоэффективными средствами молекулярной таргетной терапии (МТТ).</p> <p>Данный проект направлен на создание инновационных генно-терапевтических противораковых средств нового поколения. Основной концепцией проекта является нацеленность предлагаемых терапевтических средств на опухоль и ее метастазы как на единую систему, обладающую универсальными для всех опухолей характеристиками – повышенную скорость клеточных делений. Цели проекта достигаются путем выбора стратегии убийства раковой опухоли, независимого от механизма ее возникновения, поэтому предлагаемые препараты носят универсальный, а не опухолеспецифичный, характер. Со структурной точки зрения предлагаемые препараты являются генно-терапевтическими и используют системы генов, обуславливающие образование токсических для опухоли соединений внутри опухоли, что резко снижает их токсичность и повышает терапевтический индекс, или генные системы, придающие улучшенные вакцинные свойства клеточным вакцинам.</p>
<p><i>Ожидаемый результат (не более 3 абзацев)</i></p>	<p>Создание генно-терапевтических препаратов с использованием гибридного гена, в котором соединены ген-убийца, кодирующий тимидинкиназу вируса простого герпеса (HSVtk) или цитозиндезаминазу дрожжей, и ген цитокина - иммуностимулятора гранулоцит-макрофаг колоние- стимулирующего фактора (ГМ-КСФ) под контролем оригинального опухолеспецифичного промотора.</p> <p>Разработка подхода к аутологичной противоопухолевой иммунотерапии, при котором опухолевые клетки пациента, полученные при биопсии или хирургической операции, культивируют <i>in vitro</i>, трансфицируют генетическими конструкциями, кодирующими иммунорегуляторные белки (Tag7 или GM-CSF), а затем облучают и вводят пациентам.</p> <p>Получение мезенхимальных стволовых клеток из различных источников (костный мозг и жировая ткань) со встроенными противоопухолевыми генно-инженерными конструкциями и векторами для использования в качестве эффективной неиммуногенной системы доставки средств генной терапии в места локализации опухолей и метастазов.</p>
<p><i>Организации-участники проекта и управление проектом</i></p>	<p>Консорциум из следующих организаций:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук (ИМГ РАН) 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН) 3. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук (ИБГ РАН) 4. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (МНИОИ им. П.А.Герцена) 5. Федеральное государственное бюджетное учреждение "Институт хирургии имени А.В. Вишневского" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 6. Государственное учебно-научное учреждение Биологический факультет Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова (Биологический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова) 9. Закрытое акционерное общество «Евроген» (ЗАО «Евроген»)

	<p>Для осуществления мониторинга выполнения проекта в головной организации (ИМГ РАН) формируется координационная группа под руководством руководителей проекта академика РАН Е.Д.Свердлова и академика РАН В.И. Чиссова, и в каждой организации-исполнителе назначается координатор работ в соответствии с календарным планом проекта, отвечающий за своевременность представления отчетной документации. На базе головной организации проводятся регулярные отчетные семинары-совещания с координаторами и представителями рабочих коллективов организаций-участников проекта с целью определения и разрешения текущих проблем в ходе выполнения разделов проекта. По итогам каждого года проводится отчетная конференция с участием всех разработчиков проекта и с приглашением представителей Заказчика.</p> <p>Проведение регулярных отчетных мероприятий позволяет своевременно корректировать задачи проекта в соответствии с текущей ситуацией. При изменении текущей ситуации, в частности, при появлении научных результатов - как собственных исследований, так и публикаций в профильных специализированных изданиях - будут приняты меры по ускоренному включению полученных новых знаний в реализуемый проект.</p>
<p>Наличие Соглашения о Консорциуме</p>	<p>Имеется</p>
<p>Общий план реализации проекта, этапы проекта (не более 1,5 стр)</p>	<p>1. Создание универсальной технологии убийства раковых клеток и их метастазов путем воздействия на митотический аппарат раковых клеток посредством диффундирующих токсинов, образующихся внутри раковой клетки.</p> <p>1.1 Разработка методик масштабированного получения и контроля качества лекарственных форм генно-терапевтических противоопухолевых препаратов на основе тимидинкиназы вируса простого герпеса и цитозиндезаминазы в сочетании с цитокинами. Нарботка образцов и контроль качества генно-терапевтических противоопухолевых средств на основе тимидинкиназы вируса простого герпеса и цитозиндезаминазы в сочетании с цитокинами.</p> <p>1.2 Разработка программы и методик доклинических исследований генно-терапевтических противоопухолевых средств. Проведение полного цикла доклинических исследований лекарственных форм генно-терапевтических противоопухолевых препаратов на основе тимидинкиназы вируса простого герпеса и цитозиндезаминазы в сочетании с цитокинами.</p> <p>1.3 Разработка документации для получения разрешения на клинические испытания препарата и</p> <p>1.4 Проведение клинических испытаний 1 и 2 фаз.</p> <p>2. Разработка генно-терапевтических технологий специфического ингибирования роста опухолей путем воздействия на опухолевое микроокружение.</p> <p>2.1 Создание генно-инженерных молекул ДНК, способных индуцировать эффективный синтез цитозиндезаминазы дрожжей в стромальных клетках микроокружения опухолей и тестирование их способности подавлять рост опухолевых клеток <i>in vitro</i> и опухолей <i>in vivo</i>.</p> <p>2.2 Создание клеточной модели опухолевого микроокружения. Разработка методов и тестирование эффективности подхода в опытах на клеточных моделях <i>in vitro</i> и на модельных животных <i>in vivo</i>.</p> <p>2.4 Проведение доклинических исследований препаратов онкотропных стромальных и мезенхимальных стволовых клеток с внедренными в них терапевтическими генами. Разработка документации для получения разрешения на клинические испытания препаратов и проведение клинических испытаний 1</p>

	<p>и 2 фаз. Выпуск препаратов в производство и на рынок.</p> <p>3. Разработка методов направленного воздействия генно-терапевтических препаратов на раковые стволовые клетки.</p> <p>3.1 Создание генных конструкций с дополнительным элементом ДНК, кодирующим shRNA для запуска системы РНК интерференции, подавляющей экспрессию сурвивина, и анализ цитотоксического эффекта вектора в присутствии ганцикловира и фторцитозина.</p> <p>3.2 Тестирование противоопухолевого и противометастатического эффекта вектора на модельных животных в присутствии пролекарств.</p> <p>3.3 Проведение доклинических и клинических испытаний препаратов на основе векторных систем, содержащих адресный агент к мишеням поверхности стволовых клеток опухоли.</p> <p>4. Разработка методов использования мезенхимальных стволовых клеток в качестве средств доставки генно-терапевтических препаратов в опухоль и ее метастазы.</p> <p>4.1 Разработка методик получения и анализа культур мезенхимальных стволовых клеток (КМСК) из костного мозга мыши.</p> <p>4.2 Исследование эффективности полученных культур в экспериментах <i>in vitro</i> на раковых клеточных линиях путем кокультивирования с опухолевыми клетками в присутствии пролекарств.</p> <p>4.3 Исследование противоопухолевой активности КМСК-CD и КМСК- HSV-tk на модельных животных с привитыми опухолями в присутствии пролекарств.</p> <p>4.4 Проведение доклинических исследований препаратов онкотропных стромальных и мезенхимальных стволовых клеток с внедренными в них терапевтическими генами.</p> <p>4.5 Клинические испытания 1 и 2 фаз препаратов и мезенхимальных стволовых клеток с внедренными в них терапевтическими генами, выпуск препаратов в производство и на рынок</p> <p>5. Создание противораковых вакцин, основанных на введении генов, кодирующих модуляторы иммунной системы, в раковые клетки.</p> <p>5.1 Получение современных композиций противоопухолевых вакцин на основе генетически модифицированных опухолевых клеток.</p> <p>5.2 Нарботка и характеристика клеточных биомедицинских продуктов для клинических исследований. Разработка методики и биоинформатических алгоритмов транскриптомного анализа иммунофенотипа меланомы, глиобластомы, рака почки и рака яичников.</p> <p>5.4 Доклинические исследования новых композиций вакцины.</p> <p>5.6 Клинические исследования опытных образцов вакцин, выпуск препаратов в производство и на рынок.</p> <p>6. Выбор моделей и разработка научно-обоснованных методов проведения доклинических и клинических испытаний</p> <p>6.1 Разработка научно-обоснованной методики и планов доклинических испытаний доклинических исследований разрабатываемых генно-терапевтических противоопухолевых средств. Выработка рекомендаций для включения изменений в официальные документы для получения разрешения на проведение клинических испытаний генно-терапевтических препаратов.</p>
<p><i>Базовые инновации проекта - описание конкретных продуктов, которые будут получены в результате</i></p>	<p>Создание генно-терапевтических противораковых препаратов с использованием гибридного гена, в котором соединены ген-убийца (тимидинкиназа вируса простого герпеса или цитозиндезаминаза) и ген цитокина - иммуностимулятора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора под контролем оригинального опухолеспецифичного промотора.</p>

<p>реализации КППЦ (не более 0,5 стр)</p>	<p>Получение мезенхимальных стволовых клеток из различных источников (костный мозг, жировая ткань) со встроенными противоопухолевыми генно-инженерными конструкциями и векторами для использования в качестве эффективной неиммуногенной системы доставки средств генной терапии в места локализации опухолей и метастазов.</p> <p>Разработка подхода к аутологичной противоопухолевой иммунотерапии, при котором опухолевые клетки пациента, полученные при биопсии или хирургической операции, культивируют <i>in vitro</i>, трансфицируют генетическими конструкциями, кодирующими иммунорегуляторные белки (Tag7 или GM-CSF), а затем облучают и вводят пациентам в качестве вакцины.</p>
<p>Конкурентные преимущества результатов проекта (не более 0,5 стр)</p>	<p>В мире препаратам, основанным на генно-терапевтическом принципе, уделяется чрезвычайно большое внимание. Отсутствие таких препаратов на Западном рынке объясняется лишь чрезвычайно усложненными процедурами разрешительной системы. Этот вопрос, по-видимому, в ближайшее время будет разрешен, и на рынке появится новое более эффективное поколение противоопухолевых препаратов. Россия может оказаться в числе аутсайдеров в этой области, если не будет уделено должное внимание исследованиям в данной области и развитию соответствующего производства. Данный проект направлен на создание именно той категории препаратов, которой уделяется самое пристальное внимание в мире. В результате выполнения проекта будут созданы первые отечественные противораковые генно-терапевтические средства, которые с высокой вероятностью могут появиться на рынке практически одновременно с западными аналогами, обладая при этом патентной чистотой и большей универсальностью применения, а по техническим решениям (эффективность препарата в отношении метастазов) опережая мировой уровень. Эти генно-терапевтические средства могут быть использованы как для монотерапии, так и в различных сочетаниях с известными средствами химио- и радиотерапии.</p>
<p>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр)</p>	<p>23 декабря 2011 году исполнилось 40 лет с момента, когда Президент США Никсон объявил «войну против рака». Однако и через сорок лет мы все еще уповаем на будущий прогресс современной терапии. Смертность снизилась только для нескольких типов рака, включая четыре основных – рак легкого, колоректальный рак, рак простаты для мужчин и рак молочной железы у женщин. Причины этого снижения - понижение потребления табачных изделий, улучшенные технологии ранней детекции и для некоторых видов рака улучшение эффективности лечения.</p> <p>Идеи ликвидации рака не основаны на строгих научных аргументах. Рак не может быть ликвидирован с помощью магической пули. Он является продуктом эволюции, вследствие которой многоклеточные организмы имеют обновляемые ткани. Эти процессы происходят с участием стволовых клеток, которые сохраняют пролиферативную способность на протяжении всей жизни организма. Это, в свою очередь, создает пожизненный риск мутаций, который могут приводить к раку. Риск рака появился вместе с появлением многоклеточных организмов. Выдающийся онколог Альфред высказал мнение, которое можно считать аксиоматическим: «Рак не будет ликвидирован полностью до тех пор, пока гены продолжают спонтанно мутировать. Думать иначе – нереалистично. Но на протяжении следующих 25 лет мы можем надеяться минимизировать смертность от рака у людей младше 60 лет».</p>
<p>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</p>	<p>Рассчитанная себестоимость разрабатываемых генно-терапевтических препаратов для клинических испытаний составляет 600-670 рублей, при масштабировании производства себестоимость препарата будет снижена более чем на 50 %. Если считать, что себестоимость препарата составляет 10% его</p>

	<p>цены, то стоимость препарата составит 6000-6700 рублей за дозу. Курс лечения препаратом включает 3 дозы, требуемое количество курсов для лечения рака головы и шеи 3-6 в зависимости от локализации и размера опухоли. Таким образом, стоимость курса лечения препаратом составит 18000-20000 рублей, что ниже стоимости курса лечения доцетакселом, паклитакселом, карбоплатином и в некоторых случаях блеомицином, сопоставимо со стоимостью курса лечения цисплатином и выше стоимости курсов лечения метотрексатом и фторурацилом. Можно предположить, что через 2-3 года продаж разрабатываемый препарат (в случае успешного прохождения испытаний) может занять 90 % рынка препаратов для лечения рака головы и шеи. Учитывая свойства препарата и количество больных раком головы и шеи в РФ, потребность в препарате составляет 1 млн доз в год. В первый год продаж можно рассчитывать на объем продаж в 100000 доз с потенциалом роста до 1 млн доз (600 млн и 6 млрд. рублей в денежном эквиваленте, соответственно) в последующие пять лет. Поскольку предлагаемый препарат универсален, то есть может быть использован для лечения любых онкологических заболеваний вне зависимости от их типа, то следует ожидать резкого роста продаж через 4-5 лет после выхода на рынок в связи с расширением применения препарата до 3-10 млн доз в год (18-60 млрд в год).</p>
<p><i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ. (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Применение разрабатываемых технологий и конструкций на основе нуклеиновых кислот заложит основы для увеличения эффективности терапии рака, снижения побочных эффектов, увеличения средней продолжительности жизни больных и повышения качества их жизни.</p> <p>Учитывая, что в мире в настоящее время продуктов, аналогичных предлагаемому, нет, результаты выполнения данного проекта окажут заметное влияние на структуру международного рынка подобных препаратов.</p> <p>В результате реализации проекта помимо экономического эффекта (прибылей от продаж продукта, лицензий, технологий) произойдет:</p> <ul style="list-style-type: none"> - улучшение качества жизни и здоровья населения; - повышение производительности труда вследствие возвращения пациентов в производственную сферу; - увеличение числа рабочих мест; - сохранение и расширение научного потенциала страны, уменьшение оттока молодых кадров за границу; - сохранение и укрепление научных школ; - вовлечение в образовательный процесс ведущих научных кадров страны; - улучшение качества образования и подготовка высококвалифицированных кадров для работы в области современных биомедицинских технологий.
<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>Основная проблема - отсутствие в РФ Федерального закона «Об обращении биомедицинских клеточных продуктов» и подзаконных актов и нормативной документации, регулирующей обращение продуктов на основе живых клеток человека.</p> <p>Необходимо ускорить рассмотрение и принятие закона «Об обращении биомедицинских клеточных продуктов» в Государственной Думе РФ, а также подзаконных актов и нормативных документов регулирующих разработку, производство и обращение клеточных продуктов.</p>
<p><i>Организация,</i></p>	<p>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт</p>

<i>должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i>	молекулярной генетики Российской академии наук (ИМГ РАН) Академик Свердлов Евгений Давидович, Советник РАН, заведующий лабораторией онкогеномики ИМГ РАН, Телефон 495 3306529, e-mail edsverd@gmail.com
---	---