

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
 НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ
 «Регенеративные и клеточные технологии»

КРАТКИЙ ПАСПОРТ

комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

<i>Наименование проекта</i>	Терапевтические дендритные клетки
<i>Период исполнения проекта</i>	5 лет
<i>Цель и задачи проекта (с декомпозицией на ближне-, средне- и долгосрочную перспективу)</i>	<p>Целью комплексного проекта является создание новой технологической платформы для получения индивидуальных инновационных вакцин на основе дендритных клеток для лечения онкологических заболеваний.</p> <p>Для решения поставленной цели поставлены следующие задачи:</p> <ul style="list-style-type: none"> - в ближнесрочной перспективе будут проведены экспериментальное обоснование и разработка технологии использования дендритных клеток для клеточной терапии онкологических заболеваний (рак молочной железы, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак простаты, рак яичника, рак желудка, меланома). - в среднесрочной перспективе будут завершены доклинические испытания и выбраны терапевтические протоколы для дальнейших клинических испытаний. Будут создано опытное производство наборов генно-инженерных препаратов, содержащих необходимые компоненты для создания предложенных терапевтических дендритно-клеточных вакцин. - в долгосрочной перспективе будут проведены клинические испытания клинических протоколов иммунотерапии онкологических больных на основе дендритных клеток. Будут созданы новые медицинские технологии и проведена регистрация новых высокотехнологичных методов лечения онкологических больных на основе дендритных клеток и антиген-специфических цитотоксических Т-клеток. Будет создано производство и проведена регистрация наборов генно-инженерных препаратов необходимых для получения клеточных вакцин на основе дендритных клеток и активации противоопухолевого иммунного ответа для медицинского использования в клеточных технологиях. <p>Результатом работы будет являться разработка и регистрация терапевтических технологий лечения онкологических заболеваний, для которых в настоящее время не существует эффективных медикаментозных методов лечения.</p>
<i>Финансирование проекта (млн.руб.)</i>	<p>Общее финансирование на весь период проекта – 250 млн. руб., в том числе:</p> <ul style="list-style-type: none"> на 2013 год – 50 млн.руб. на 2014 год – 80 млн.руб. на 2015 год – 120 млн.руб.
<i>Основания для инициации проекта, актуальность проекта. (не более 1 стр)</i>	<p>Несмотря на прогресс в медицине, онкологические заболевания остаются главной проблемой здравоохранения. Много лет стандарты терапии в онкологии основаны на хирургии, радиотерапии и химиотерапии, применяемых отдельно или в комбинациях. Некоторые опухоли могут быть успешно удалены хирургическим путём, но многим это неприменимо ввиду существования возможности значительного распространения опухоли. Главными факторами,</p>

ограничивающими применение химиотерапии, являются её токсичность и существование множественной лекарственной устойчивости. Как академическими кругами, так и медицинской индустрией для решения проблем онкологии прилагаются значительные усилия. Они включают в себя как развитие новых препаратов и подходов, так и инновации уже существующих, и базируются на исследованиях, направленных на понимание механизмов возникновения, роста и распространения опухолей. Статистика количества онкологических заболеваний в мире и требования к сохранению качества жизни пациента после хирургического вмешательства приводят к необходимости развития малотравматичных и/или орган сберегающих технологий лечения, особо пристальное внимание уделяется клеточным технологиям лечения.

В настоящее время во всем мире и в России, в частности, активно разрабатываются клеточные технологии на основе дендритных клеток, с помощью которых можно создать эффективный клеточный цитотоксический ответ у пациента с онкологическими заболеваниями. Дендритные клетки являются наиболее мощными антиген-презентирующими клетками и единственными, способными представлять новые антигены наивным Т-клеткам. Несколько преклинических исследований разрабатываемых в настоящее время в мире прототипов вакцин продемонстрировали эффективность нагруженных антигенами дендритных клеток в получении опосредованного противоопухолевого ответа. Существующие клинические испытания показали, что дендритные клетки – перспективный инструмент для специфической иммунотерапии опухолей.

Реализация клинических испытаний по применению дендритно-клеточных вакцин в настоящее время преимущественно производится на базах, включающих тесное сотрудничество научных и клинических подразделений. Приготовление вакцины на основе дендритных клеток проводится индивидуально для каждого пациента, поэтому клиническое применение дендритно-клеточных вакцин стимулирует смежные производства систем сопутствующих материалов, включающих лабораторное оборудование, расходные материалы, среды и реагенты, системы контроля качества. Оборудование и расходные материалы являются стандартными для работы с клеточными культурами человека и не требуют организации нового производства. Некоторые необходимые реагенты, такие как среды для культивирования клеток, уже производятся в России, например компанией «Биолот», «Медика» и др. В настоящее время для реализации проекта планируется организовать производство цитокинов, антигенов, пептидов, плазмид и рекомбинатных факторов. Все эти реагенты могут быть наработаны профильными академическими структурами, тем не менее, они должны быть стандартизированы, зарегистрированы на территории РФ, а также производится в потоковом режиме.

«Клеточные технологии» и «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний» входят в перечень критических технологий РФ. Разработка эффективного метода стимуляции противоопухолевого иммунного ответа с помощью дендритных клеток в полной мере соответствует этим двум направлениям развития отечественной науки и технологий. Таким образом, тематика настоящего проекта является актуальной и приоритетной задачей современной медицины в России.

Ожидаемый

В ходе проведения проекта предполагается получение новых знаний о

<p><i>результат (не более 3 абзацев)</i></p>	<p>функционировании дендритных клеток, создание протоколов получения дендритно-клеточных вакцин, проведение клинических испытаний противоопухолевых вакцин в терапии широкого спектра онкологических заболеваний и регистрация новых высокотехнологичных методов лечения в онкологии на основе клеточных технологий.</p> <p>В области производства планируется создание технологического регламента производства наиболее важных компонентов цикла получения вакцины, выпуск опытных партий и переход к производству в объемах, удовлетворяющих потребностям российского рынка.</p>
<p><i>Организации-участники проекта и управление проектом</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН (ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН), Новосибирск. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» Российской академии медицинских наук (ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН), Москва 3. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Институт Иммунологии» ФМБА России (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России), Москва 4. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН), Москва 5. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск 6. Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный Научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» ФМБА России (ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России), Санкт-Петербург 7. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России), Санкт-Петербург 8. ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологий» (ЗАО «СЦФБ»). (г. Новосибирск) 9. ООО «БиоМедТех» (г. Томск). 10. ООО «Лаборатория Дендритных клеток» (г. Новосибирск). 11. ООО «АваксисБиотерапевтикс» (г. Новосибирск). <p>Головная организация ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН – координирует всю работу на стадиях НИР и НИОКР (включая доклинические, клинические исследования и получение разрешения Минздрава РФ на проведение клинических испытаний). Обеспечивает заключение договора с мониторирующей организацией на стадии клинических исследований. Организует подготовку отчетных материалов. Является патенто-заявителем (совместно с другими участниками работ) на интеллектуальную собственность. Для снижения риска появления конкурирующих решений и технологий планируется вести постоянный мониторинг публикаций, пресс-анонсов, маркетинговых отчетов и другой информации, своевременно оповещать участников проекта, вносить коррективы в план реализации проекта, а также разрабатывать партнерские схемы взаимодействия с конкурирующими научными группами и компаниями.</p>

<p><i>Наличие Соглашения о Консорциуме</i></p>	<p>В настоящее время подписано соглашение о консорциуме. Кроме того, ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН имеет двух и трехсторонние договора о научном сотрудничестве с большинством организаций, входящих в консорциум.</p>
<p><i>Общий план реализации проекта, этапы проекта (не более 1,5 стр)</i></p>	<p>В течение первых 2-3 лет будет проведено экспериментальное обоснование и разработка технологии использования дендритных клеток для клеточной терапии онкологических заболеваний (рак молочной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак желудка, рак простаты, рак легкого, меланома) в культуре клеток. Будут получены и протестированы генетические конструкции и наборы пептидов опухолевых антигенов и подтверждена их специфичность, эффективность, воспроизводимость и безопасность применения, созданы базы данных для поиска оптимальных эпитопов для пептидов и полиэпитопных ДНК конструкций, системы амплификации и хранения образцов терапевтических конструкций.</p> <p><u>Отчетные материалы:</u> заявки на патенты на наиболее перспективные конструкции и наборы пептидов и протоколы их применения. Будут полностью завершены лабораторные исследования и отобраны кандидаты для клинической оценки их безопасности.</p> <p>- В течение последующих 2 лет будут завершены доклинические испытания и отобраны терапевтические протоколы для клинических испытаний. Будут проведены пилотные клинические испытания вакцин на основе дендритных клеток. Кроме того будет создано опытное производство наборов генно-инженерных препаратов, содержащих необходимые компоненты предложенных терапевтических протоколов.</p> <p><u>Отчетные материалы:</u> пакет документов по оценке клинической безопасности полученных терапевтических вакцин. Пакет документов по тестированию наборов генно-инженерных препаратов, содержащих необходимые компоненты предложенных терапевтических протоколов, сравнение их с референсными препаратами, проект инструкции по применению.</p> <p>В среднесрочной перспективе (до 7 лет) будут проводиться клинические испытания эффективности и безопасности терапевтических вакцин на основе дендритных клеток, оформление пакета документов для получения новой медицинской технологии и включение в реестр высокотехнологической медицинской помощи.</p> <p><u>Отчетные материалы:</u> Отчеты о клинических испытаниях. Регистрационные удостоверения Росздрава.</p> <p>В долгосрочной перспективе (15-20 лет) предполагается активное внедрение терапевтических вакцин в клиническую практику, создание и лицензирование медицинской базы для лечения пациентов, стандартизация и сертификация производства компонентов цикла производства вакцины. Кроме того предполагается внедрение результатов проекта в образовательную деятельность в виде лекционного материала, экспериментальных и клинических практикумов.</p> <p>Объем и предполагаемые источники финансирования: 250 млн. рублей. Финансирование за счет бюджетных средств и внебюджетных источников.</p>
<p><i>Базовые инновации проекта - описание конкретных</i></p>	<p>Проект направлен на разработку новых подходов к созданию терапевтических вакцин на основе дендритных клеток. При выполнении проекта будут разработаны оригинальные варианты получения и доставки наборов пептидов и генетических конструкций, кодирующих полноразмерные и полиэпитопные варианты основных опухолевых</p>

<p><i>продуктов, которые будут получены в результате реализации КППЦ (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>ассоциированных и опухоль-специфических антигенов в дендритные клетки.</p> <p>Создание библиотеки mRNA опухоль-ассоциированных антигенов позволит стандартизировать дозы антигенов, решит вопрос получения антигена при недоступности или контаминированности операционного материала, снизит трудозатраты и риски при работе с опухолевыми образцами, расширит возможности выбора антигенов для скрининга и диагностики исследуемой патологии. Еще одним вариантом разрабатываемых дендритных вакцин будет использование в качестве антигенов полиэпитопных конструкций, экспрессирующие специфические иммуногены, для стимуляции Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов. При этом предполагается, что расширение спектра специфичностей Т-лимфоцитов, стимулируемых при вакцинации, позволит покрыть большую часть антигенных детерминант и позволит создать пул антиген-специфичных клеток, распознающих широкий спектр эпитопов. Также предполагается разработка протокола получения опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов с помощью дендритных клеток с использованием технологии стрептамеров.</p> <p>В области биологических исследований планируется проведение доклинических исследований с целью подтверждения специфичности и эффективности генетических конструкций для представления эпитопов опухоль-ассоциированных антигенов на поверхности дендритных клеток. С этой целью будут использованы разработанные и запатентованные в ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН и других институтах участниках, протоколы оценки эффективности противоопухолевого иммунного ответа в культурах мононуклеарных клеток пациентов с онкологическими заболеваниями. В области медицинских исследований планируется проведение клинических испытаний противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток, направленных на терапию широкого спектра онкологических заболеваний. Кроме того, планируется создание технологического регламента производства наиболее важных компонентов цикла получения вакцины, выпуск опытных партий и переход к производству в объемах, удовлетворяющих потребностям российского рынка.</p>
<p><i>Конкурентные преимущества результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Комплексный проект полного цикла будет включать в себя весь спектр необходимых научных и производственных исследований для создания эффективного и экономически выгодного подхода к лечению онкологических заболеваний.</p> <p>Разработка дендритно-клеточных вакцин будет осуществляться с использованием новейших подходов, которые имеют доказанные более высокие показатели эффективности в формировании противоопухолевого цитотоксического иммунного ответа, а именно создание полиэпитопных конструкций кодирующих эпитопы опухоль-ассоциированных белков, для стимуляции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Внедрение научных результатов в практику будет осуществляться путем организации медицинских услуг. Для снижения затрат на данный вид медицинской помощи предполагается организация отечественного производства цитокинов и медиаторов для получения вакцин на существующих научно-производственных базах с необходимой модернизацией инженерных систем. Таким образом, будут минимизированы капитальные вложения в организацию производства, и достигнута гибкость производственного цикла, и как следствие возможность быстро разрабатывать и выводить на рынок вакцины для терапии конкретных онкологических заболеваний.</p>

<p><i>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр.)</i></p>	<p>Разработка эффективных методов лечения при онкологических заболеваниях – одна из самых насущных и вместе с тем сложных задач современной медицины. Учитывая ухудшение качества жизни, длительность, высокую стоимость и побочные эффекты лечения, а также рост числа онкологических заболеваний можно прогнозировать возрастание организационной и финансовой нагрузки, как на государственную систему здравоохранения, так и на общество в целом. Введение в медицинскую практику эффективных терапевтических противоопухолевых вакцин позволит существенно сократить сроки реабилитации и период выживаемости больных. Помимо высокой социальной значимости создание эффективных иммунотерапевтических технологий для лечения онкологических заболеваний представляет исключительно высокую коммерческую привлекательность. Решение перечисленных проблем требует комплексного подхода, составляющей частью которого является разработка новых принципов лечения онкологических больных, основанных на последних достижениях науки.</p> <p>С момента своего открытия в 1973 году дендритные клетки были объектом пристального изучения иммунологов, а успешное получение дендритных клеток <i>in vitro</i> дает основу для их применения как в качестве клеточной популяции, на которую направлено иммунокорректирующее воздействие, так и в качестве вектора для доставки конструкций или медиаторов, опосредующих иммунный ответ требуемой направленности. В настоящее время возможно использование различных подходов, позволяющих воздействовать на дендритные клетки на всех этапах взаимодействия с наивными Т-клетками. В соответствии с этим становится возможна разработка технологий получения препаратов нового типа, действие которых будет основано на пластичности и уникальности клеточных элементов иммунной системы. Предположительно в ближайшее время будут получены практические результаты клинических испытаний клеточных вакцин, обладающих противоопухолевой активностью, проанализирован опыт по разработке таких препаратов, на основе чего будут описаны и опробованы терапевтические подходы к лечению социально значимых онкологических заболеваний вне зависимости от локализации и стадии процесса. Представляемый проект является инновационным, позволяющий в ближайшие 5-7 лет представить на рынок России доступные физиологически адекватные иммунотерапевтические технологии, восстанавливающие естественные силы организма больного для борьбы с неопластическим процессом и инфекционными осложнениями, нередко возникающими при лечении. Через 15-20 лет ожидается масштабное производство основных составляющих данной технологии и внедрение в медицинскую практику с высоким экономическим выходом.</p>
<p><i>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>На долю лекарственных средств, применяемых для лечения злокачественных новообразований в России приходится 6,7% фармацевтического рынка России, что оценивается примерно в 19 млрд. руб. Особенностью рынка противоопухолевых препаратов является то, что продажи препаратов на 83% обеспечиваются за счет программы дополнительного лекарственного обеспечения, остальное приходится на госпитальные закупки. Российский рынок противоопухолевых препаратов – это рынок генерических лекарственных средств, на долю которых приходится более половины продаж (60% в натуральном выражении). Доля инновационных препаратов составляет всего около 14%, при этом в стоимостном выражении их продажи составляют почти 90%, что</p>

	<p>объясняется высокой стоимостью данных препаратов, на разработку и клинические испытания которых уходят миллионы долларов. По статистике в России отмечается самый низкий уровень 5-летней выживаемости онкологических больных, что, в частности, связано с запоздалой диагностикой, лечением устаревшими препаратами. Между тем, снижение на треть смертности от онкозаболеваний в США и Европе за последние 20 лет было достигнуто именно благодаря применению инновационных препаратов, использование которых в России пока весьма ограничено, поскольку ввиду высокой стоимости препаратов пациенты не могут оплачивать их самостоятельно. Введенная в 2005 г. программа дополнительного лекарственного обеспечения впервые дала возможность многим больным раком получать современные лекарства. Однако в перечень тяжелых заболеваний, для которых финансирование дорогостоящего лекарственного обеспечения производится непосредственно из федерального бюджета РФ, не включены рак молочной железы, рак легкого и рак кишечника, характеризующиеся наиболее высоким уровнем смертности.</p> <p>Учитывая то, что разрабатываемые в рамках данного проекта терапевтические вакцины будут иметь широкий спектр применения для различных форм рака, то потенциальный рынок терапевтических вакцин можно оценить для РФ в 6-7 млрд. рублей (с учетом себестоимости производства). При этом средняя стоимость курса лечения на начальном этапе составит примерно 40000 рублей с перспективой снижения стоимости за счет собственного производства основных компонентов, в то время как средняя стоимость лечения препаратами на основе моноклональных антител (Herceptin, Rituxan) составляет 1 – 1,5 млн. рублей.</p>
<p><i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ.(не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Главный социально-значимый эффект реализации данного проекта заключается в существенном улучшении качества жизни людей и психологического комфорта людей, у которых выявлено онкологическое заболевание. Эффективность и доступность технологий, связанная с увеличением доли собственного производства компонентов, приведет к снижению финансовых затрат на лечение для каждого конкретного пациента из страховых фондов и личных средств населения. Организация производств рекомбинантных цитокинов, лабораторного пластика, а также лабораторий по применению клеточных технологиям в терапии позволит создать новые рабочие места</p>
<p><i>Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов) (законодательная, техническое, госзаказ, подготовка кадров, другие)</i></p>	<p>Для эффективной реализации полученных результатов научной работы и клинических испытаний в практику здравоохранения требуется сохранение за институтами с федеральной формой собственности прав на получение оплаты при заключении лицензионных договоров или договоров о передаче прав на интеллектуальную собственность. Необходимо создание четкой законодательной базы для развития и использования клеточных технологий в медицине.</p> <p>Для эффективной разработки клеточных технологий на мировом уровне требуется подготовка кадров с проведением конкретных учебных курсов и необходимых стажировок.</p>

<i>(не более 0,5 стр)</i>	
<i>Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i>	ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН Зам. директора по научной работе ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, д.м.н., профессор Сенников Сергей Витальевич Тел. (383)2221910 sennikov_sv@mail.ru