

**Информация о выполнении проекта по Соглашению с Минобрнауки России
о предоставлении субсидии № 14.604.21.0057 от 27.06.2014
за 1-й этап работ**

Наименование организации - Получателя субсидии:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).

1. Основные результаты проекта (1-й этап)

1.1 Проведен аналитический обзор информационных источников, посвященный проблемам создания противоопухолевых препаратов на основе онколитических вирусов, селективно подавляющих рост опухоли, и природных белков и пептидов, способных вызывать апоптотическую гибель раковых клеток. Особое внимание уделено перспективным лекарственным препаратам, объединяющим способность онколитических вирусов селективно уничтожать клетки опухоли и способность природных белков и пептидов индуцировать апоптоз опухолевых клеток.

1.2 Проведены патентные исследования, определены технический уровень и тенденции развития средств, обеспечивающих профилактику и лечение опухолей. Предметом настоящего патентного поиска являлись онколитические вирусные векторы, несущие гены ГМ-КСФ и/или пептидов с противоопухолевой активностью, рекомбинантные штаммы онколитических вирусов с плазмидными векторами, несущими гены ГМ-КСФ и/или пептидов, обладающие апоптотической активностью к раковым клеткам. Патентный поиск показал, что объект исследования обладает патентной чистотой, т.к. не нарушает действующих патентов РФ, касающихся рассматриваемого рекомбинантного штамма вируса осповакцины с противоопухолевыми свойствами.

1.3 Разработана методика конструирования и очистки инсерционных плазмид для встройки гена лактапина в район гена ростового фактора вируса (VGF). Сконструированы плазмиды pVGF-FR2-PE/L-Pat, pVGF-Sign-FR2-PE/L-Pat и pVGF-S short-FR2-PE/L-Pat. Для конструирования плазмид использовался вектор pVGF-PE/L-Pat, содержащий левый и правый фланки гена С11R (кодирующего вирусный фактор роста) ВОВ штамма ЛИВП, синтетический ранний промотор P7,5 ВОВ, ген устойчивости к пурамицину под контролем синтетического ранне-позднего промотора PE/L и полилинкер (рисунок 1).

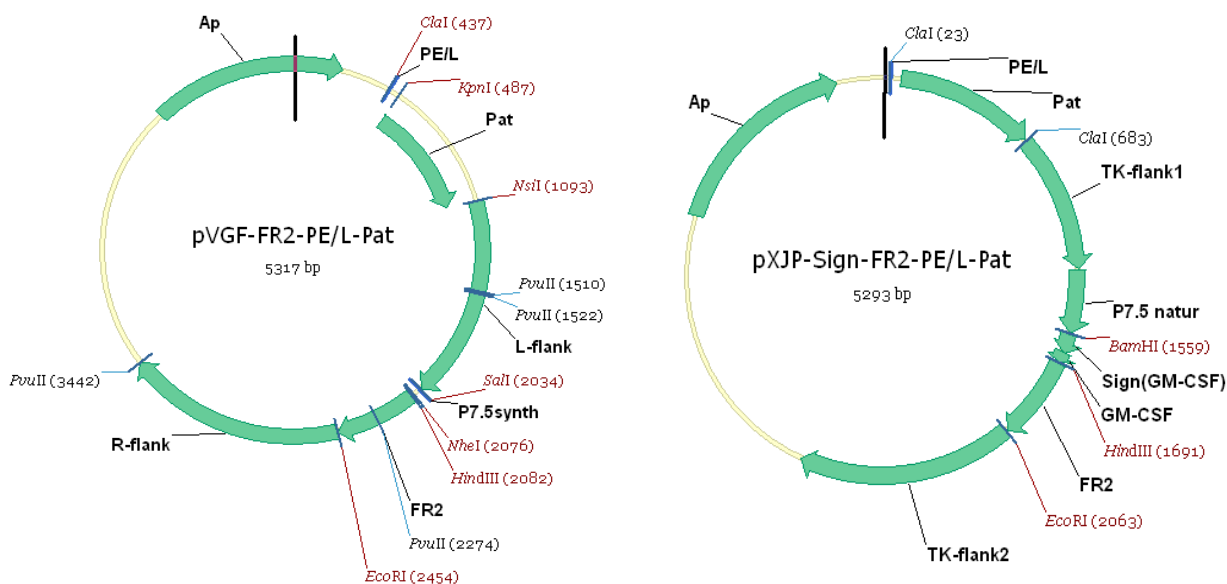


Рисунок 1 - Физические карты плазмид pVGF-FR2-PE/L-Pat и pVGF-Sign-FR2-PE/L-Pat.

1.4 Проведено депонирование инсерционных плазмид pVGF-FR2-PE/L-Pat и pVGF-Sign-FR2-PE/L-Pat в Государственной коллекции Роспотребнадзора возбудителей вирусных инфекций,

риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» под номерами Р-57 и Р-56, соответственно. Получены паспорта плазмид и Справки о депонировании.

1.5 Проведена наработка, очистка и характеристика штамма Л-ИВП вируса осповакцины со встройкой гена ГМ-КСФ человека (штамм VV-GMCSF-S1/3).

1.6 Подтверждена экспрессия гена ГМ-КСФ методом Вестерн-блот с использованием поликлональных кроличьих антител, выявляющих все формы ГМ-КСФ человека. С использованием цитокин-зависимых клеток эритролейкоза человека F-1 показано, что полученный рекомбинантный вирус продуцирует секретлируемую форму биологически активного ГМ-КСФ человека.

1.7 Подведены итоги этапа и оформлена отчетная документация.

Проведена государственная регистрация НИОКР в государственном информационном фонде неопубликованных документов в ФГАНУ «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти». Регистрационный номер НИОКР 114081520030, дата регистрации 15.08.2014.

В настоящем проекте для усиления противоопухолевого эффекта лактапина впервые использован вирус осповакцины, который и сам обладает природными онколитическими свойствами. Впервые для конструирования рекомбинантного онколитического вируса используется комбинация генов иммуностимулирующего белка (ГМ-КСФ) и апоптоз-индуцирующего белка (лактапин).

Результат проекта - кандидатное лекарственное средство с направленной иммуностимулирующей и апоптоз-индуцирующей противоопухолевой активностью на основе рекомбинантного штамма вируса осповакцины - соответствуют мировому уровню исследований, проводимых в области поиска и создания инновационных противораковых средств. В настоящее время рекомбинантные штаммы VACV, разрабатываемые американской компанией Jennerex Biotherapeutics, проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых препаратов: онколитический вирус JX-929 проходит I фазу клинических испытаний для лечения рака яичников на стадии метастазов [Lee J, 2010]; JX-594 успешно прошел I и II стадии клинических испытаний против первичного рака печени и меланомы [Marchesi V., 2013]. Введение в геном онколитических вирусов генов иммуностимулирующих белков индуцирует специфический противоопухолевый иммунитет и усиливает онколитическую активность вирусов [Marchesi V., 2013].

2. Назначение и область применения результатов проекта

Полученные в результате выполнения проекта научно-технические результаты могут быть использованы в фундаментальных и прикладных исследованиях, а также при производстве лекарственных средств и в практическом здравоохранении.

Результаты проекта будут востребованы исследовательскими организациями, биотехнологическими компаниями, разрабатывающими новые противоопухолевые препараты, фармацевтическими компаниями, которые занимаются производством противоопухолевых терапевтических средств, и организациями практического здравоохранения для терапии злокачественных новообразований и улучшения качества жизни онкологических больных.

Разработанное в результате выполнения проекта кандидатное противоопухолевое лекарственное средство может являться основой для производства фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм и использоваться для профилактики и лечения онкологических больных.

3. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта

Разработка и апробация Лабораторного регламента получения кандидатного противоопухолевого лекарственного средства на основе рекомбинантного вируса осповакцины и апоптоз-индуцирующего белка лактапина будет производиться на опытном участке индустриального партнера проекта ООО «Фабрика биополимеров». На этом же участке планируется производство

разработанного лекарственного средства для проведения доклинических и клинических исследований.

4. Наличие соисполнителей

Соисполнителем работ по проекту является Федеральное бюджетное учреждение науки "Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор" (ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор"), находящееся по адресу: Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл, Новосибирский р-н, Кольцово р.п., ИНН 5433161342. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» располагает лицензией на проведение вирусологических работ и имеет санитарное разрешение для проведения вирусологических работ с предполагаемыми вирусными агентами.

Полученные результаты полностью соответствуют требованиям Технического задания и Плана-графика.

Комиссия Минобрнауки России признала обязательства по Соглашению № 14.604.21.0057 - исполненными надлежащим образом.