

**Аннотация по этапу №3
проекта, выполняемого в рамках
ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской
Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»**

Номер контракта: государственный контракт от 22 ноября 2017 г. 14.N08.11.0189

Тема: Доклинические исследования лекарственного средства, действующего на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), для лечения рака молочной железы

Приоритетное направление: Науки о жизни

Критическая технология: Биомедицинские и ветеринарные технологии

Период выполнения: 22.11.2017 - 31.10.2019

Плановое финансирование проекта: 44 млн.руб

Бюджетные средства - 33 млн. руб.,

Внебюджетные средства - 11 млн. руб.

Исполнитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8.

Руководитель проекта, ответственный за исполнение гос. контракта: Рихтер Владимир Александрович, зам. директора; Тел:+7(383)3635152; richter@niboch.nsc.ru

Руководитель организации-Исполнителя: Пышный Дмитрий Владимирович;

Тел: +7(383)3635151; pyshnyi@niboch.nsc.ru

Ключевые слова: рекомбинантный онколитический вирус осповакцины, рак молочной железы, рецептор эпидермального фактора роста

1. Цель исследования, разработки

В настоящее время проблема профилактики и терапии онкологических заболеваний является одной из наиболее актуальных биомедицинских проблем во всем мире.

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкопатологией женского населения России (21,2%). При этом уровень 5-летней выживаемости россиянок с РМЖ весьма низок и составляет 58,5%. Таким образом, разработка новых противоопухолевых препаратов и подходов терапии РМЖ и подавления метастазирования по-прежнему являются важнейшими задачами биомедицины и фармацевтики.

В последние годы наблюдается интенсификация работ по созданию и клиническому тестированию лекарственных препаратов на основе онколитических вирусов. Большим прорывом явилось одобрение FDA в США в октябре 2015 года препарата IMLYGIC™, созданного на основе генетически модифицированного герпесвируса, для лечения рецидивирующей меланомы.

Работа по созданию рекомбинантного онколитического вируса осповакцины для лечения опухолей молочной железы человека является очень перспективной и находится в русле самых современных тенденций онкотерапии.

Цель проекта: создание условий для вывода на рынок лекарственного средства, действующего на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), для лечения рака молочной железы.

Задачи проекта:

- разработка технологии получения, показателей качества и методик контроля качества лекарственного средства, обеспечение патентной защиты;
- проведение доклинических исследований специфической фармакологической активности, фармакокинетики и безопасности лекарственного средства;
- привлечение инвестиций (внебюджетных средств) для последующего вывода на рынок лекарственного средства;
- формирование регистрационного досье и его подача в установленном порядке для перехода лекарственного средства в стадию клинических исследований.

Конечный продукт: Противоопухолевое лекарственное средство для терапии злокачественных новообразований молочной железы, созданное на основе российского штамма Л-ИВП вируса осповакцины, содержащего делеции фрагментов генов вирусной тимидинкиназы (tk) и ростового фактора (virus growth factor, vgf), в районы которых встроены гены гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человека и онкотоксического белка лактаптаина, соответственно.

2. Сведения о ходе выполнения работ и полученных результатах

На 1 этапе проекта выполнен аналитический обзор информационных источников и проведены патентные исследования, продемонстрировавшие актуальность проводимых исследований и их соответствие мировому уровню разработок противоопухолевых препаратов. Разработана лабораторная технология получения фармацевтической субстанции (ФС) противоопухолевого лекарственного средства на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины, позволяющая получать очищенный препарат с титром вируса не менее чем 10^7 БОЕ/мл. Разработаны критерии качества и специфические методы контроля качества ФС.

При выполнении этапа 2 ГК разработана лабораторная технология получения готовой лекарственной формы (ГЛФ) противоопухолевого лекарственного средства на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины, лабораторные регламенты получения ФС и ГЛФ и методы контроля качества ГЛФ. Проведены исследования стабильности лекарственного средства. Согласно лабораторному регламенту получения ГЛФ проведена наработка, контроль качества и закладка на хранение образцов ГЛФ для доклинических исследований. Разработан План доклинических исследований и проведены доклинические исследования противоопухолевого лекарственного средства на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины. Проведены исследования механизма действия лекарственного средства; исследования цитотоксической активности лекарственного средства *in vitro*; определен диапазон терапевтических доз лекарственного средства в экспериментах на лабораторных животных с трансплантированными опухолями (10^7 - 10^8 БОЕ/животно). Показана высокая противоопухолевая эффективность лекарственного средства в отношении EGFR-положительных опухолей человека аденокарциномы молочной железы MDA-MB-231 и глиобластомы U87-MG и лекарственно-устойчивой лимфосаркомы мыши RLS. Проведено исследование общей (острой и субхронической) токсичности лекарственного средства, его раздражающего действия и фармакологической безопасности. Показано, что исследуемое лекарственное средство при его многократном подкожном введении экспериментальным животным является безопасным в использованных дозах, **и может быть рекомендовано для проведения клинических исследований.** Проведено исследование фармакокинетики лекарственного средства при однократном и многократном введении. Показано, что фармакокинетика вирусного препарата является нелинейной. При введении лекарственного средства на основе рекомбинантного вируса осповакцины в организм животных-опухоленосителей основное содержание вируса детектируется в опухоли, незначительное - в других органах. При проведении исследований специфической токсичности лекарственного средства показано, что исследуемое лекарственное средство в использованных дозах обладает слабым аллергизирующим и иммунотоксическим действием и не оказывает значительного влияния на репродуктивную функцию самцов и самок крыс.

При выполнении этапа 3 ГК продолжено исследование стабильности образцов ФС и ГЛФ, заложенных на хранение. Подготовлен отчет о доклинических исследованиях лекарственного средства. Подана заявка на патент и проведены дополнительные патентные исследования. Подготовлен заключительный отчет о ПНИЭР.

За счет внебюджетных средств проведена подготовка проекта опытно-промышленного регламента получения лекарственного средства, нормативной документация на лекарственное средство, протокола клинического исследования препарата для медицинского применения и брошюры исследователя.

В настоящее время ряд противоопухолевых препаратов на основе рекомбинантных вирусов (герпесвирусы, аденовирусы) уже вышел на рынок. Несколько десятков онколитических вирусов различного происхождения проходят в настоящее время клинические испытания за рубежом. Ожидается, что в ближайшее время препарат Реха-Вес на основе рекомбинантного штамма вируса осповакцины, который успешно прошел III стадию клинических испытаний, будет одобрен в США, Канаде и Европе для лечения пациентов с первичной гепатокарциномой, устойчивой к химиотерапии.

Созданный авторами проекта рекомбинантный штамм вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact, экспрессирующий комбинацию трансгенов - ГМ-КСФ и лактапина, природного онкотоксического белка с апоптоз-индуцирующей активностью, по ряду характеристик превосходит Реха-Вес. Этот штамм обладает высокой избирательностью в отношении опухолевых клеток, аттенуирован в отношении нормальных клеток, вызывает быстрое и полное разрушение опухоли в модельных экспериментах за счет экспрессии онкотоксического белка лактапина, направляет на выжившие опухолевые клетки системы противоопухолевого иммунитета за счет экспрессии трансгена ГМ-КСФ.

Проведенные доклинические исследования доказывают целесообразность дальнейшей разработки предложенного лекарственного средства, перспективность проведения его клинических испытаний и внедрения в клиническую практику.

3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках исследования, разработки

Подана заявка на патент «Противоопухолевое средство на основе рекомбинантного штамма вируса осповакцины и способ его получения»

4. Назначение, механизмы практического использования и применения результатов работ

Разработанное лекарственное средство с противоопухолевой активностью и низкой токсичностью на основе рекомбинантного штамма вируса осповакцины предназначено для проведения доклинических и последующих клинических исследований; организации производства и медицинского применения на территории Российской Федерации.

Полученные в результате выполнения проекта научно-технические результаты могут быть также 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.

5. Эффекты от внедрения результатов проекта

Разработанное лекарственное средство будет востребовано в онкологической практике для терапии опухолей молочной железы и улучшения качества жизни онкологических больных.