

**Информация о выполнении проекта по Соглашению с Минобрнауки России
о предоставлении субсидии № 14.604.21.0057 от 27.06.2014
за 4-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).

В ходе выполнения проекта по Соглашению о предоставлении субсидии от 27.06.2014 № 14.604.21.0057 с Минобрнауки России в рамках Федеральной целевой программы "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы" на этапе №4 выполнены следующие работы:

На третьем этапе проекта выполнены следующие работы:

1 Разработана Программа и методики исследовательских испытаний экспериментальных образцов рекомбинантных штаммов.

2 Проведена оценка онколитической активности экспериментальных образцов рекомбинантных вирусов на культурах раковых клеток согласно Программе и методикам исследовательских испытаний.

3 Проведен сравнительный анализ ИК50 рекомбинантного вируса для раковых и нормальных клеток и отбор наиболее чувствительных раковых клеток.

4 Проведены испытания острой токсичности экспериментальных образцов рекомбинантного штамма вируса на лабораторных беспородных мышах в соответствии с Программой и методиками исследовательских испытаний.

5 Подведены итоги этапа и оформлена отчетная документация.

6 За счет внебюджетных средств: наработаны экспериментальные образцы рекомбинантного штамма вируса для проведения исследовательских испытаний их цитотоксических и противоопухолевых свойств.

При этом были получены следующие результаты:

1. Разработана Программа и методики исследовательских испытаний экспериментальных образцов рекомбинантных штаммов, включающие описание и обоснование используемых при испытаниях методов.

2. Проведена оценка онколитической активности экспериментальных образцов рекомбинантных вирусов на культурах раковых клеток человека различного генеза: рак молочной железы (эстроген зависимый и эстроген-независимый рак), рак шейки матки и рак легкого. Все экспериментальные образцы рекомбинантных штаммов обладают высокой цитотоксической активностью в отношении раковых клеток человека. Цитотоксическая активность экспериментальных образцов варьирует в пределах 0,00083 – 0,075 БОЕ/клетку.

3. Проведен сравнительный анализ ИК50 рекомбинантного вируса для раковых и нормальных клеток человека. Рассчитанные индексы селективности варьируют от 100 до 12000 в паре культур нормальная/раковая молочной железы человека. Наиболее чувствительными к действию рекомбинантных штаммов оказались клетки рака молочной железы человека MDA-MB-231 и BT-549.

4. Проведены исследования острой токсичности, вирулентности и реактогенности экспериментальных образцов рекомбинантного штамма вируса на лабораторных беспородных мышах. Показано, что рекомбинантные штаммы вируса осповакцины VV-

GMCSF-S(long)-Lact, VV-GMCSF-S-Lact и VV-GMCSF-Lact, продуцирующие ГМ-КСФ и лактаптин, не вызывают острой токсичности и реактогенности при подкожном введении белым беспородным мышам в дозе не ниже $1 \cdot 10^7$ БОЕ/мышь. Атенуация (ослабление вирулентности) всех полученных рекомбинантных штаммов вируса осповакцины превышает аттенуацию исходного штамма Л-ИБП не менее чем в 10 раз.

5. Подведены итоги этапа и оформлена отчетная документация, в том числе протоколы исследовательских испытаний согласно Программе и методикам испытаний. Очистки экспериментальных образцов рекомбинантных штаммов вируса прилагаются к отчету о ПНИ.

6. За счет средств индустриального партнера проекта ООО «Фабрика биополимеров» проведена наработка 4х экспериментальных образцов рекомбинантных штаммов вируса - VV-GMCSF Lact, VV-GMCSF-S(long)-Lact, VV-GMCSF-S-Lact и VV-GMCSF-dGF (контрольный рекомбинант, содержащий вставку гена ГМ-КСФ в районе гена тимидинкиназы и делецию гена VGF (virus growth factor)). Нарботка проводилась согласно Лабораторному регламенту № 01538629 от 18.12.2015 г. «Кандидатное лекарственное средство на основе противоопухолевого белка лактапина и онколитического вируса осповакцины»

Оценка элементов новизны научных (технологических) решений, применявшихся методик и решений.

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 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). Совместное введение в геном вируса генов апоптоз-индуцирующего белка и ГМ-КСФ будет приводить к усилению лизиса раковых клеток, одновременному высвобождению большого количества слабо иммуногенных опухолеассоциированных антигенов и презентации их иммунной системе организма. Такой подход создания противоопухолевых препаратов используется впервые.

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.

Информация о полученных на отчетном этапе охраноспособных РИД:

В ходе выполнения 3-го Этапа проекта получены 1 Результат интеллектуальной деятельности: "Рекомбинантный штамм VV-GMCSF-S-Lact вируса осповакцины, обладающий онколитической активностью и продуцирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор человека и секретируемую форму онкотоксического белка лактапина".

Заявка на изобретение № 2016121356 от 30.05.2016

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