

**Информация о выполнении проекта по Соглашению с Минобрнауки России о предоставлении субсидии № 14.607.21.0063 от 23.09.2014 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 23.09.2014 № 14.607.21.0063 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 Разработан План исследований рекомбинантных слитых белков.
- 2 Проведена оценка цитотоксической активности рекомбинантных слитых белков на культурах раковых клеток мыши и человека.
- 3 Проведена оценка адресных свойств рекомбинантных слитых белков на лабораторных животных.
- 4 Проведена оценка противоопухолевой активности рекомбинантных слитых белков на лабораторных животных.
- 5 Проведен сравнительный анализ специфической активности экспериментальных образцов рекомбинантных слитых белков и выбраны рекомбинантные слитые белки с наибольшим терапевтическим потенциалом.
- 6 Нарботаны экспериментальные образцы рекомбинантных слитых белков.
- 7 Проведены работы по материально-техническому обеспечению наработки экспериментальных образцов рекомбинантных слитых белков для проведения исследований их цитотоксических и противоопухолевых свойств.

**При этом были получены следующие результаты:**

1 Разработан План исследований специфической активности рекомбинантных слитых белков, включающий описание последовательности действий, используемых методов и моделей, необходимых для определения цитотоксической активности, адресности, противоопухолевой активности и острой токсичности исследуемых экспериментальных образцов рекомбинантных слитых белков «адресный пептид-лактаптин».

2 Проведена оценка цитотоксической активности рекомбинантных слитых белков на культурах раковых клеток мыши и человека. Показано, что цитотоксическая активность слитых белков в отношении раковых клеток, в основном, выше цитотоксической активности лактапина. Наибольшую цитотоксическую активность в отношении всех линий раковых клеток человека показал слитый белок T3\_RL.

3 Проведена оценка адресных свойств рекомбинантных слитых белков на лабораторных животных. Наибольшую тропность к опухолевой ткани продемонстрировали белки T1\_RL - для опухоли мыши (больше тропности лактапина в 6,2 раза) и T3\_RL - для опухоли человека в модели ксенографтов (больше тропности лактапина в 6,7 раза).

4 Проведена оценка противоопухолевой активности экспериментальных образцов рекомбинантных слитых белков на опухолевых моделях гепатокарциномы мыши ГА-1

(аллогграфты) и аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-231 в модели ксенографтов (п.3.11.1 ТЗ). Наибольшей противоопухолевой активностью в отношении гепатокарциномы мыши ГА-1 обладает слитый белок RL\_H\_RGD (ТРО = 59,8%). Противоопухолевый эффект этого белка достоверно превосходит противоопухолевый эффект латапина (RL2) (ТРО = 44,1%). При терапии опухоли человека MDA-MB-231 в модели ксенографтов наибольшую эффективность показал слитый белок ТЗ\_RL, индекс ТРО для этого белка составил в среднем 79,2%, и был значительно выше индексов ТРО всех других исследованных рекомбинантных слитых белков (п. ТЗ 4.2.10).

5 Проведен сравнительный анализ специфической активности экспериментальных образцов рекомбинантных слитых белков. По результатам экспериментальных исследований специфической активности рекомбинантных слитых белков можно заключить, что слитым белком с наибольшим терапевтическим потенциалом является рекомбинантный белок ТЗ\_RL, удовлетворяющий одновременно всем требованиям ТЗ, предъявляемым к специфической активности экспериментальных образцов (пп. 4.2.8 -4.2.10 ТЗ).

6. За счет внебюджетных средств (средства индустриального партнера проекта ООО «ИРВИН 2») проведена наработка и очистка пяти экспериментальных образцов рекомбинантных слитых белков Т1\_RL, Т2\_RL, ТЗ\_RL, RL\_RGD\_H и RL\_H\_RGD для проведения экспериментальных исследований их специфической активности.

7. Проведены работы по материально-техническому обеспечению наработки экспериментальных образцов рекомбинантных слитых белков для проведения исследований их цитотоксических и противоопухолевых свойств.

Внебюджетные вложения ООО «ИРВИН 2» при выполнении 4 этапа работ составили 3 338 146,78 (Три миллиона триста тридцать восемь тысяч сто сорок шесть) рублей 76 коп.

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

В настоящее время создание противоопухолевых препаратов на основе природных белков и пептидов, способных вызывать апоптотическую гибель раковых клеток и селективно подавлять рост опухоли является одним из активно развивающихся направлений поиска новых противораковых лекарственных средств.

Результаты проекта - опухоль-адресованные противоопухолевые агенты на основе природного белка лактапина - соответствуют мировому уровню исследований, проводимых в области поиска и создания инновационных противораковых средств.

В настоящем проекте для усиления противоопухолевого эффекта лактапина впервые использованы опухоль-адресованные пептиды, отобранные с помощью пептидной фаговой библиотеки и обеспечивающие доставку противоопухолевого средства в опухоль.

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 4-го Этапа проекта получен 2 РИД:

- заявка на изобретения № 2016109518 от 16.03.2016 «Рекомбинантная плазмидная ДНК pET-15b\_T1\_RL, обеспечивающая синтез рекомбинантного слитого белка, состоящего из опухоль-специфического пептида и противоопухолевого пептида RL2, и рекомбинантный

слитый белок, обладающий цитотоксической активностью по отношению к раковым клеткам и таргетными свойствами к опухолевой ткани»

заявка на изобретения № 2016120496 от 25.05.2016 «Рекомбинантная плазмидная ДНК рЕТ-15b\_T3\_RL, обеспечивающая синтез рекомбинантного слитого белка, состоящего из опухоль-специфического пептида и противоопухолевого пептида RL2, и рекомбинантный слитый белок, обладающий противоопухолевой активностью по отношению к раку молочной железы человека».

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