

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ



И.Г. Козлов

- Кафедра фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
- Лаборатория фармакологии и клинической фармакологии, ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева

ИММУНОТЕРАПИЯ – НАЧАЛО, 1796-1908

Э. Дженнер



Вакцинация

Нобель 1951

В. Колей



Нобель 2011

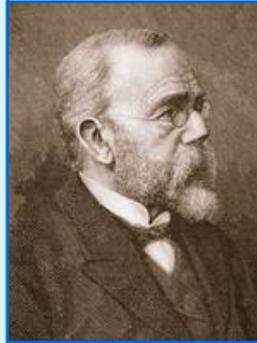
Иммунотерапия опухолей

Э. Беринг



Нобель 1901,
1905, 1930,
1972, 1977,
1984

Пассивная иммуноТРП



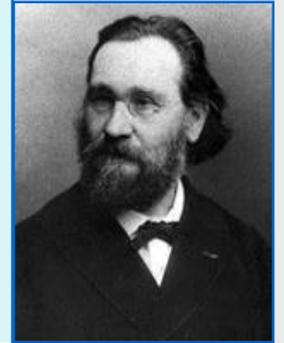
Р. Кох

П. Эрлих



Нобель 1908

Главный иммунитет?!



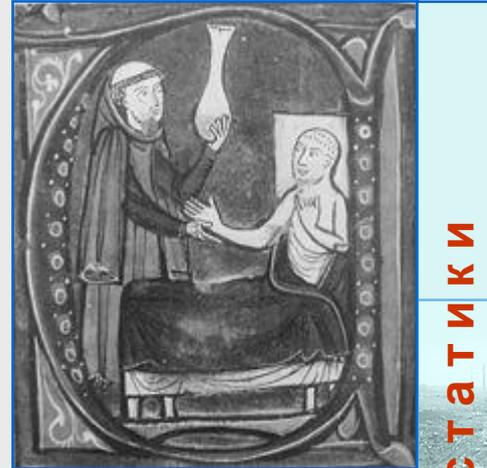
И. Мечников

ИММУНОТЕРАПИЯ – КРИЗИС, 1930-е

А. Флеминг

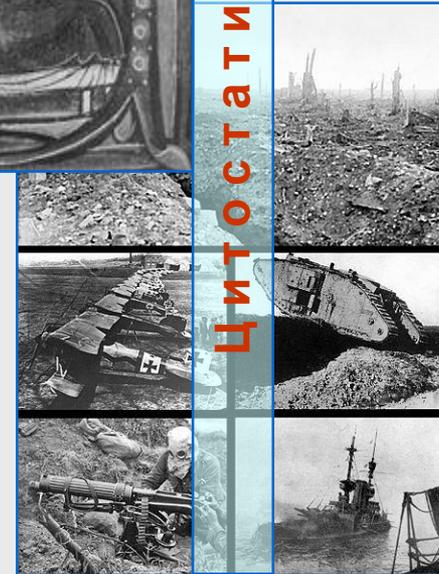


М. Захария Рази



Всего за 3 десятилетия заложенное в течении 100-летия первое и очень перспективное направление в фармакотерапии инфекций и опухолей практически прекратило свое существование.

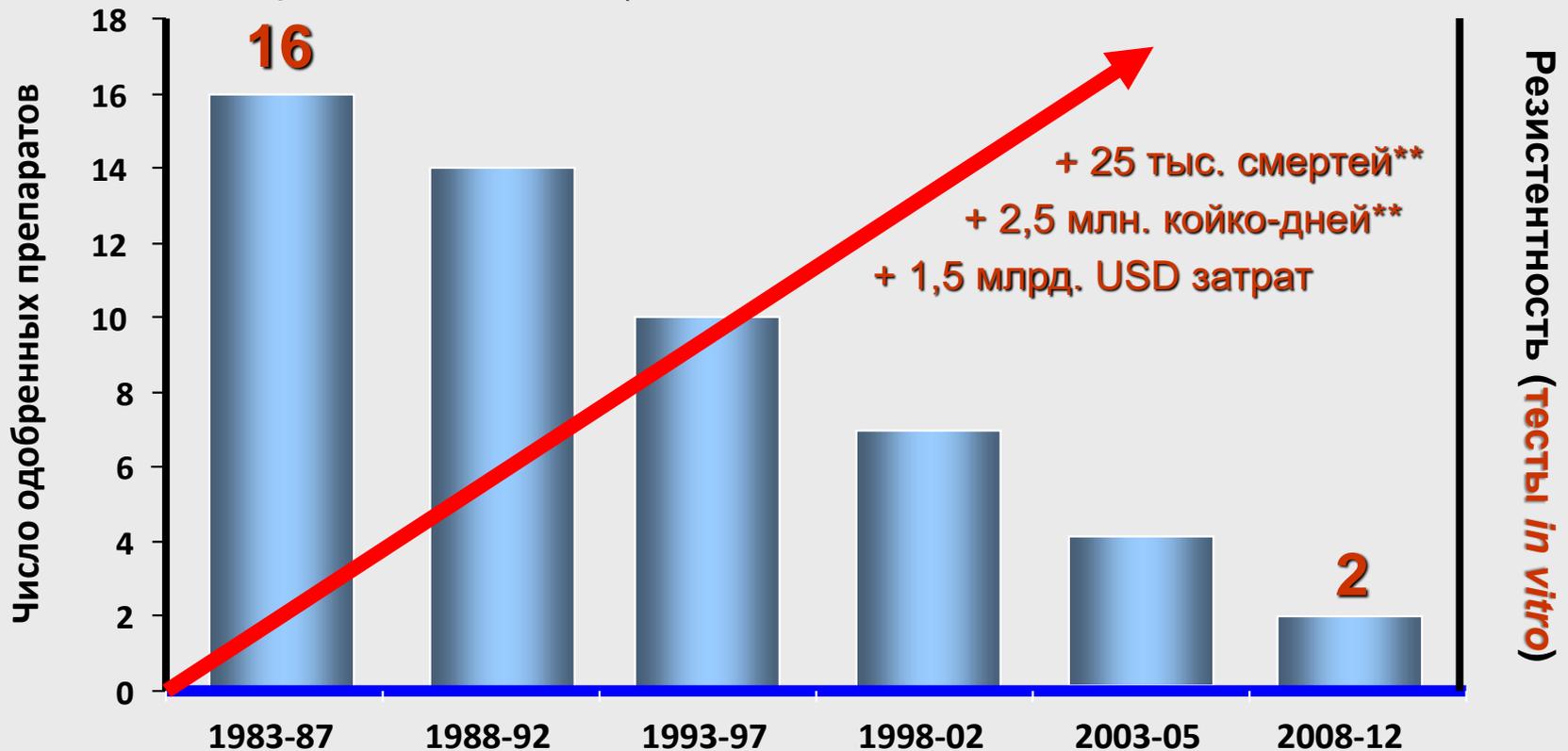
Так продолжалось более 50 лет!



I Мировая война

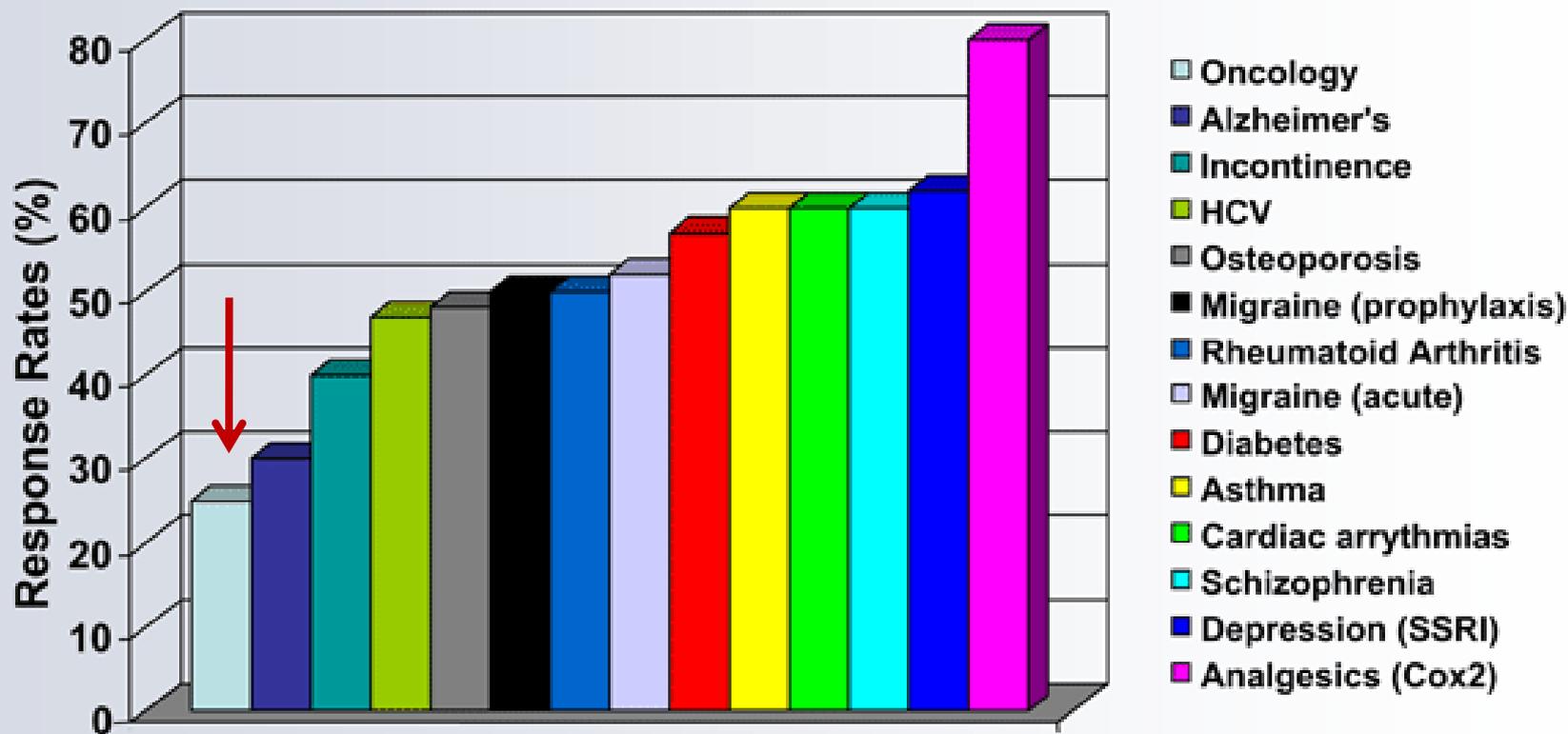
ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

- «ВОЗ предупреждает антибиотиковый кризис» («The evolving threat of antimicrobial resistance – options for action» и Margaret Chan, ген. директор ВОЗ, Конференция по инфекционным заболеваниям, Копенгаген):
- Скорость нарастания **антибиотикорезистентности** со стороны возбудителей наиболее опасных инфекций лишает врачей возможности проводить самые простые рутинные процедуры типа хирургических процедур и даже лечения банальных порезов или ссадин (не цитаты, но смысл сказанного)

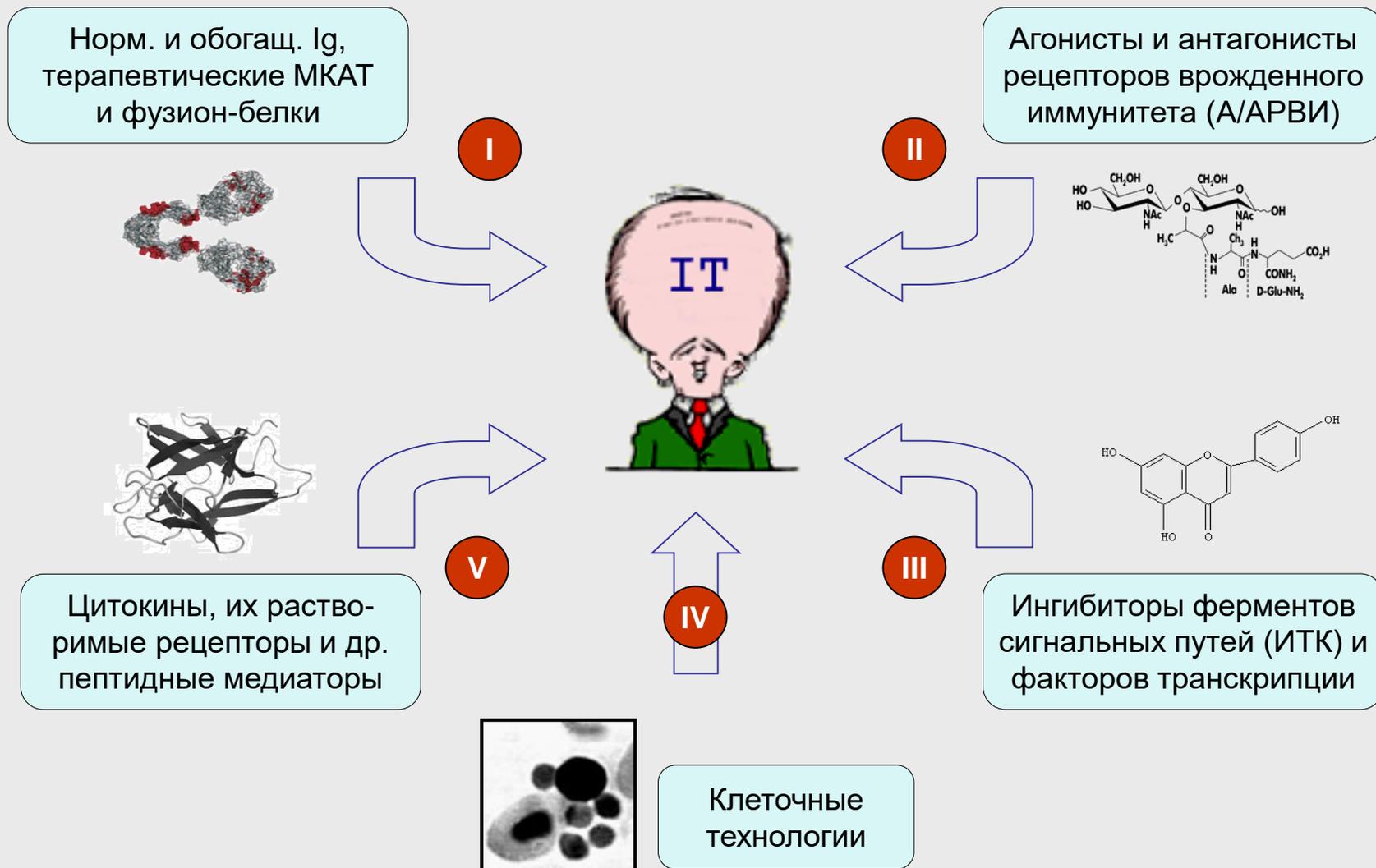


**Больница на 50 тыс. коек, работающая в режиме 24/7, смертность – 70 пациентов/день

УРОВЕНЬ ОТВЕЧАЕМОСТИ НА СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ (по группам заболеваний)

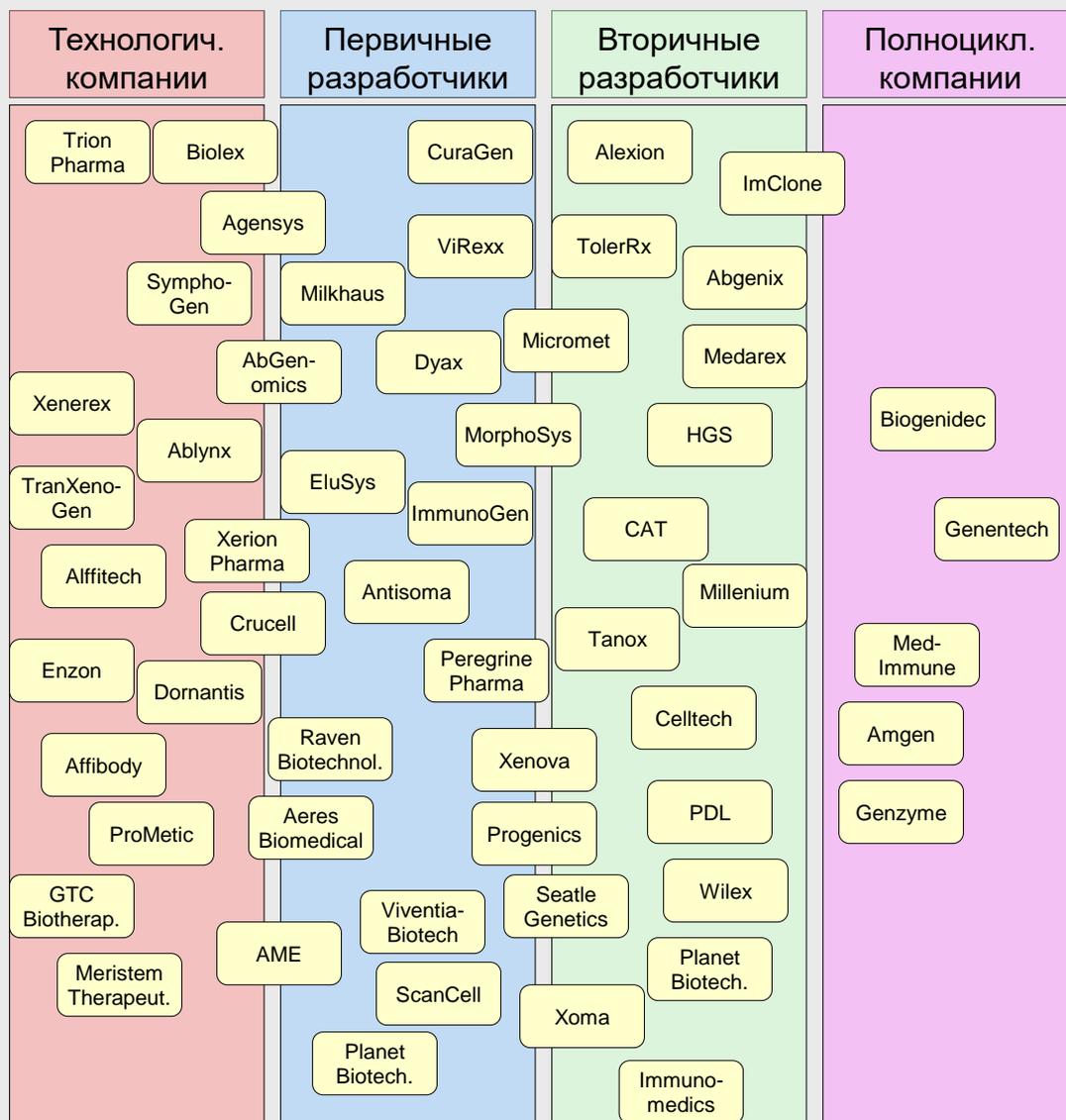


ИММУНОТЕРАПИЯ – РЕНЕССАНС, 1990-е



**ОСОБЕННОСТИ
НАУЧНО-ОБОСНОВАННОГО
РЕНЕССАНСА**

ТерМКАТ – «ВСЕМ МИРОМ»!



Abbott
(IL, USA)

AstraZeneca
(London)

Bristol-Myers Squibb
(New York)

GlaxoSmithKline
(Brentford, UK)

Eli Lilly
(IN, USA)

Johnson & Johnson
(NJ, USA)

Merck & Co.
(NJ, USA)

Novartis
(Basel)

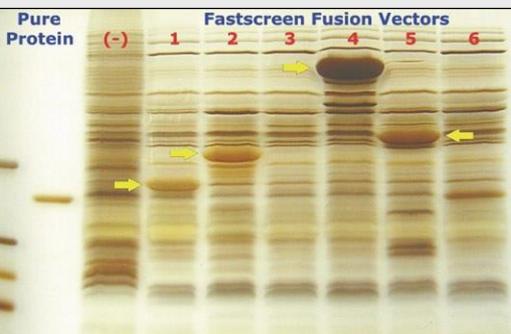
Pfizer
(New York)

Roche
(Basel)

>100 фармкомпаний

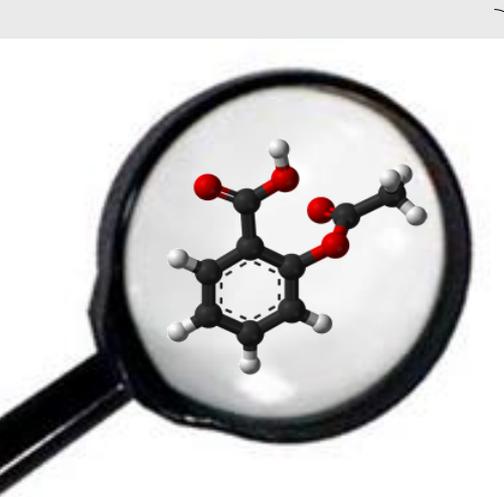
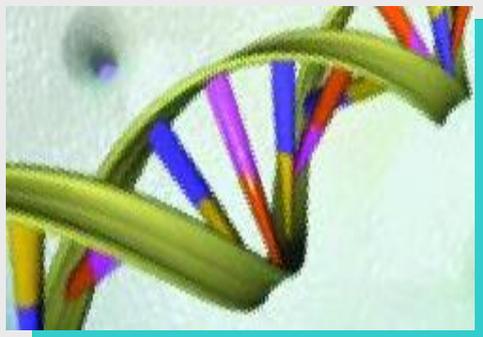
ТерМКАТ – ВИРТУОЗНОСТЬ ТЕХНОЛОГИИ

	Small molecule drug	Large molecule drug	Large biologic
Size	Aspirin – 21 atoms 	hGH – 3000 atoms 	IgG antibody – 25,000 atoms 
Complexity	Bike – 20 lbs 	Car – 3000 lbs 	F-16 jet – 25,000 lbs (without fuel) 



- Минимальные изменения первичной структуры (SNP – single nucleotide polymorphism)
- Посттрансляционные модификации:
 - гликозилирование
 - фосфорилирование
 - ацетилирование, гидроксिलирование, γ-карбоксилирование
- Частичный катаболизм (ферментативная деградация, окисление)

ТерМКАТ – НОВАЯ ЭРА В ТЕХНОЛОГИИ?



<100	Технологические операции	>5'000
<100	Пробы контроля качества	>2'000
<10	Официальные документы на партию	>250
<4'000	Обработка данных записей	>60'000

ТерМКАТ – новая эра в технологии? Пожалуй ДА!

СТИМУЛЯТОРЫ vs. СУПРЕССАНТЫ

2010

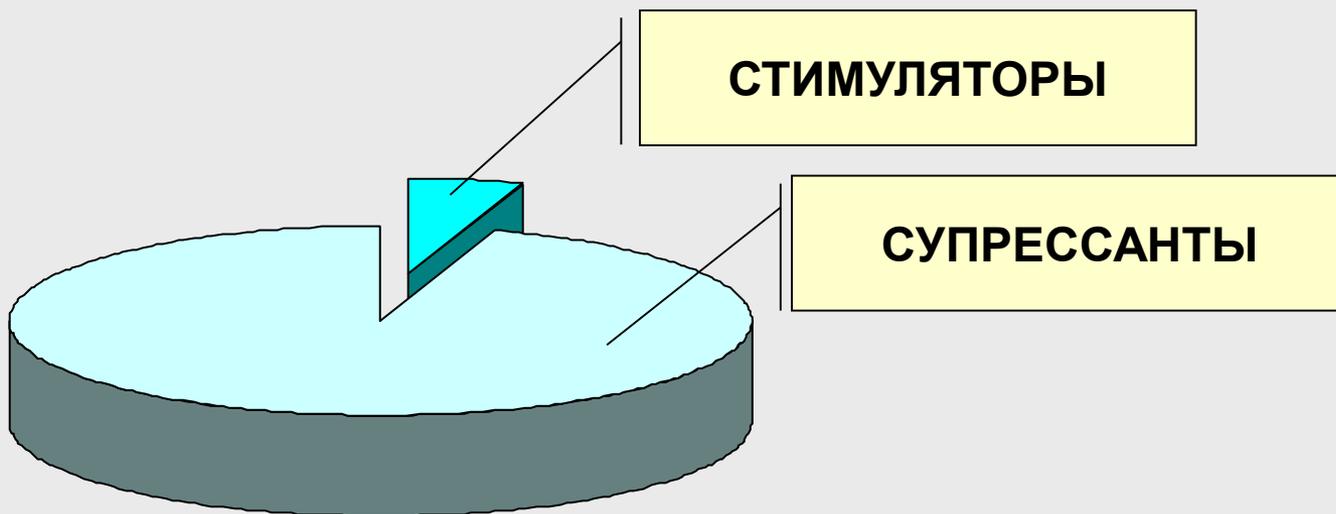
2015

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

\$62,8 млрд. → \$74,1 млрд.

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ
ПРЕПАРАТЫ

\$9,4 млрд. → \$8,1 млрд.

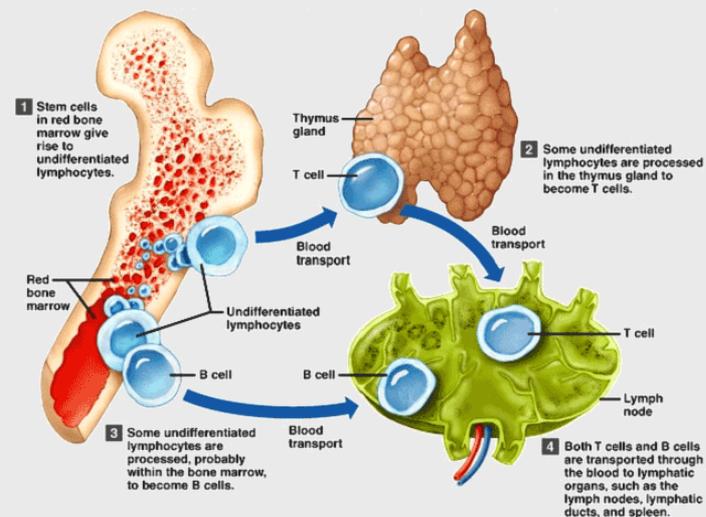


СТИМУЛЯТОРЫ vs. СУПРЕССАНТЫ

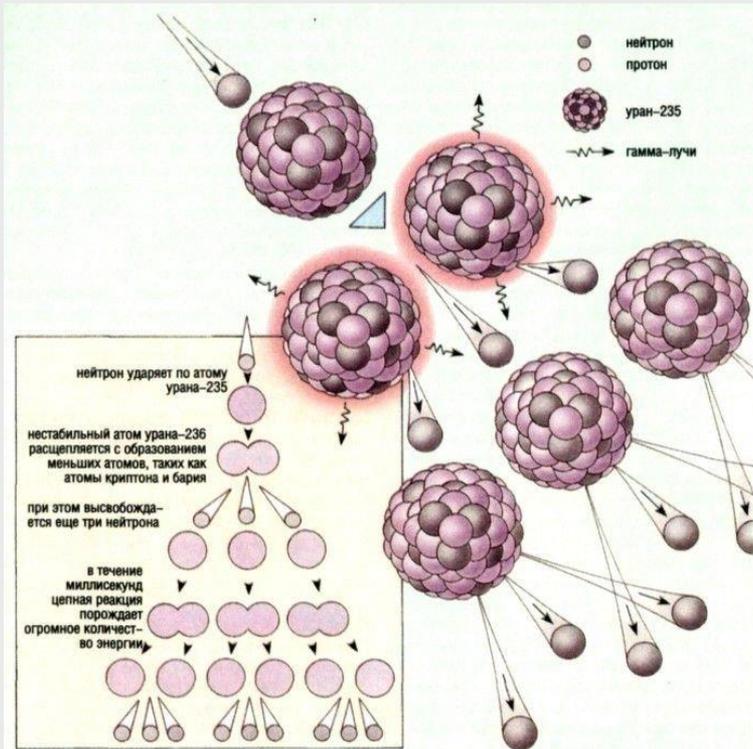
С П Е Ц И Ф И Ч Н О С Т Ь



СТИМУЛЯТОРЫ



ФАРМСТИМУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА – ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ



НАУЧНО-ОБОСНОВАННАЯ IT

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
(эмпирическая индивидуальная)



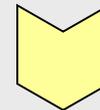
НАУЧНО-ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
(логистическая)



РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
(глобализированная)



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
(экспериментальная рациональная)

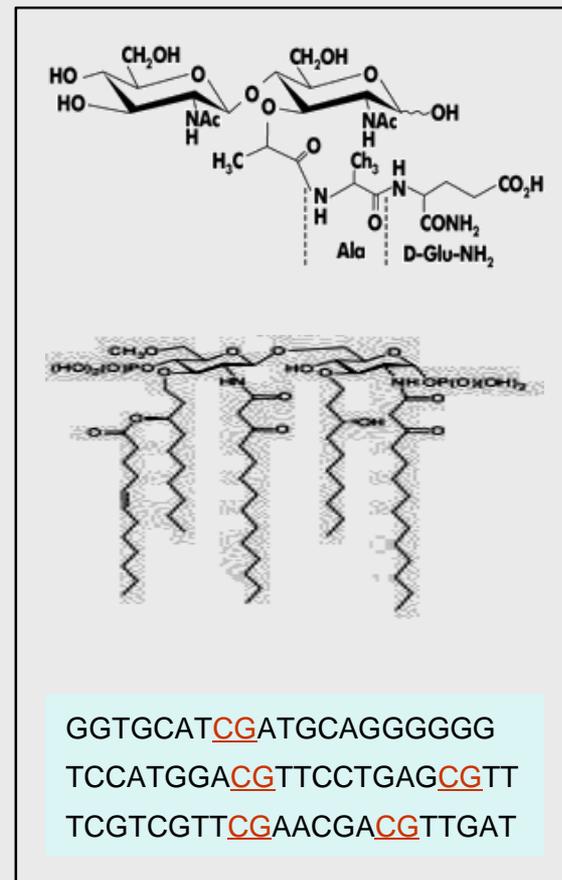
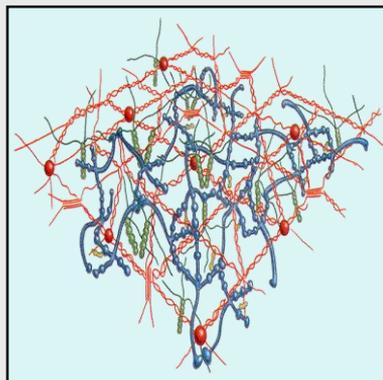


ТОЧНАЯ СТРУКТУРА

I Лизаты микроорганизмов



II Частично очищенные компоненты



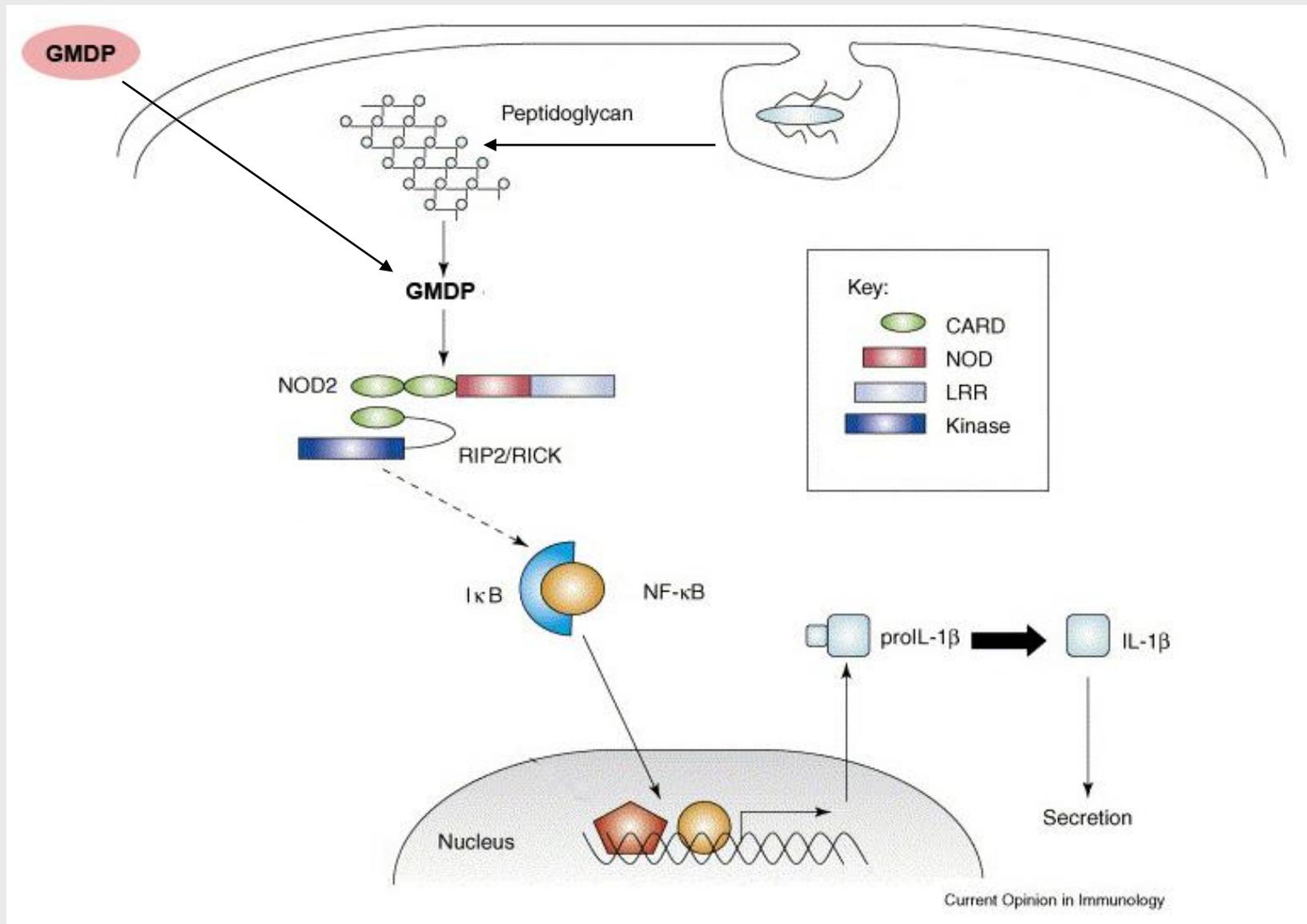
IV

**ХИМ СИНТЕЗ,
БИОТЕХНОЛОГИИ**

III

Минимальные биологически-активные фрагменты (МБАФ)

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИТ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
(эмпирическая индивидуальная)



НАУЧНО-ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
(логистическая)



РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
(глобализированная)



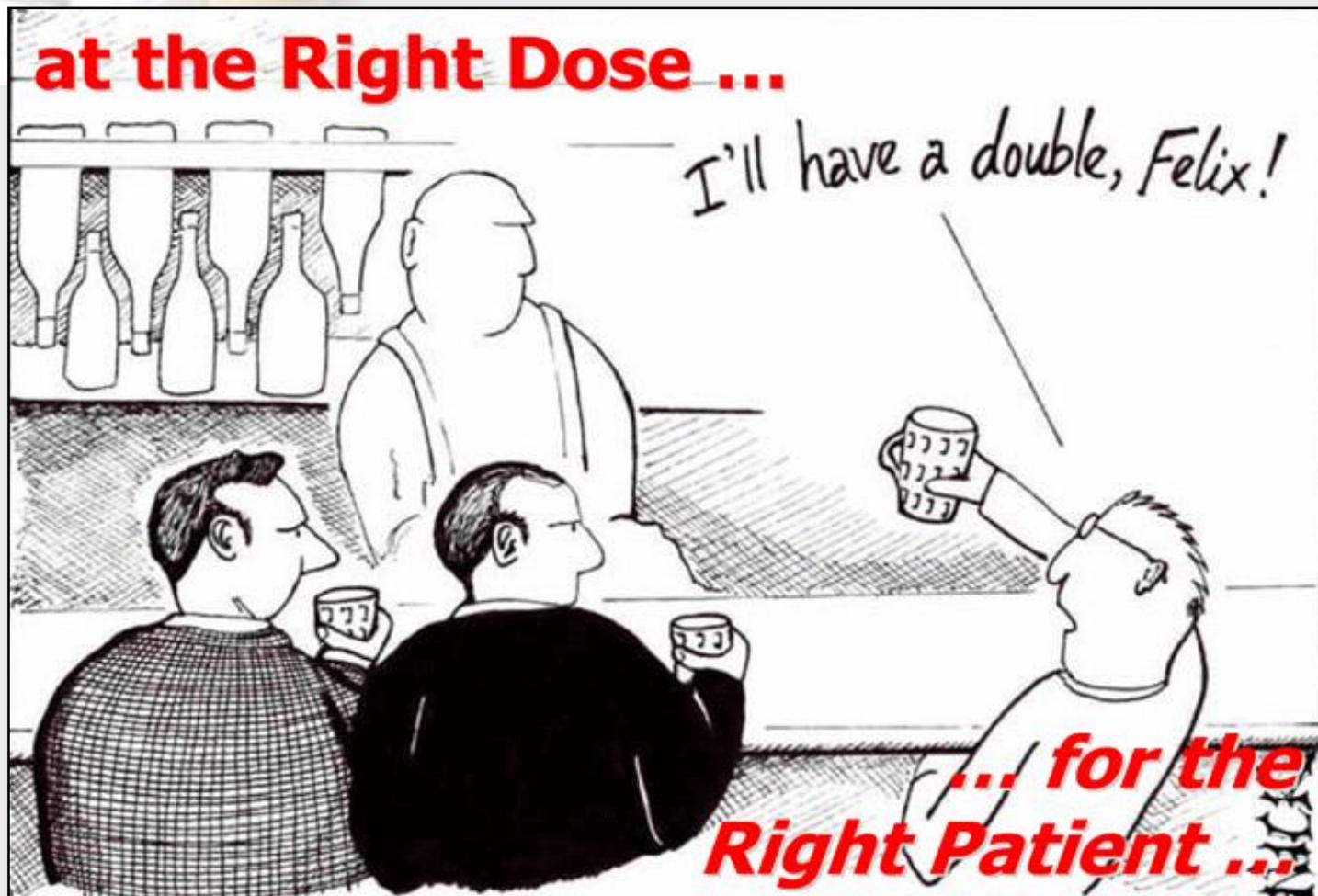
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
(экспериментальная рациональная)





The Right Drug ...

at the Right Dose ...



СТРАТЕГИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Активная иммунотерапия – стимулирующее воздействие на одно или несколько звеньев иммунной системы

- I. **Специфическая** – формирование противоопухолевых антиген-специфических клонов клеток (противоопухолевые вакцины, лимфокин-активированные киллеры, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты) – **персонализирована!!!**
- II. **Неспецифическая** (адъювантная) – антиген-независимая активация иммунной системы (цитокины, нецитокиновые адъюванты) – **начало персонализации...**

Пассивная иммунотерапия (заместительная) – не рассчитана на включение в процесс иммунной системы больного

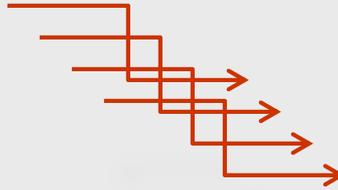
- I. **Специфическая** – терапевтические моноклональные противоопухолевые антитела (**МКАТ**) – **частично персонализирована...**
- II. **Неспецифическая** – эффекторные цитокины

Специфическая анти-ТК химиотерапия – блокада компонентов сигнальных путей, активированных в опухолевых клетках (**-tinib**) – **частично персонализирована...**

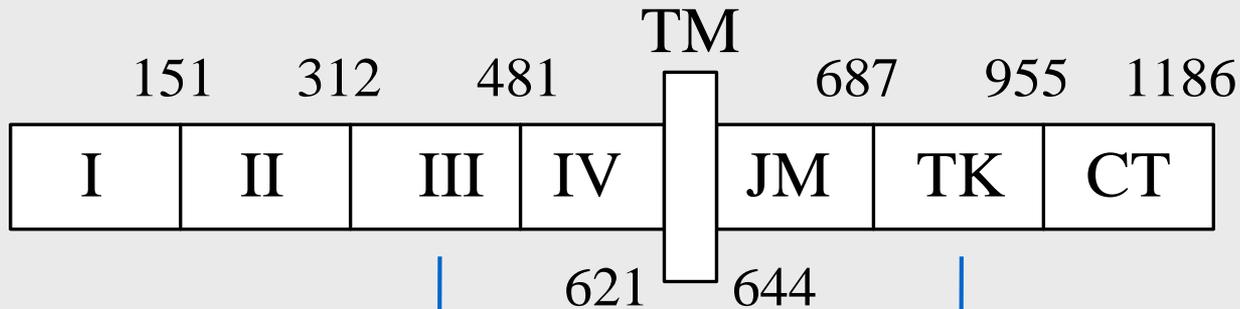
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ:

ограничение групп пациентов за счет
дополнительной диагностики

Амплификация:



+++ –MAB и –TINIB



EGF-RvIII:

[– –]? –MAB и -TINIB

del746-750:

L858R:

T790M:

L861Q:

G719S:

[+ +] -TINIB

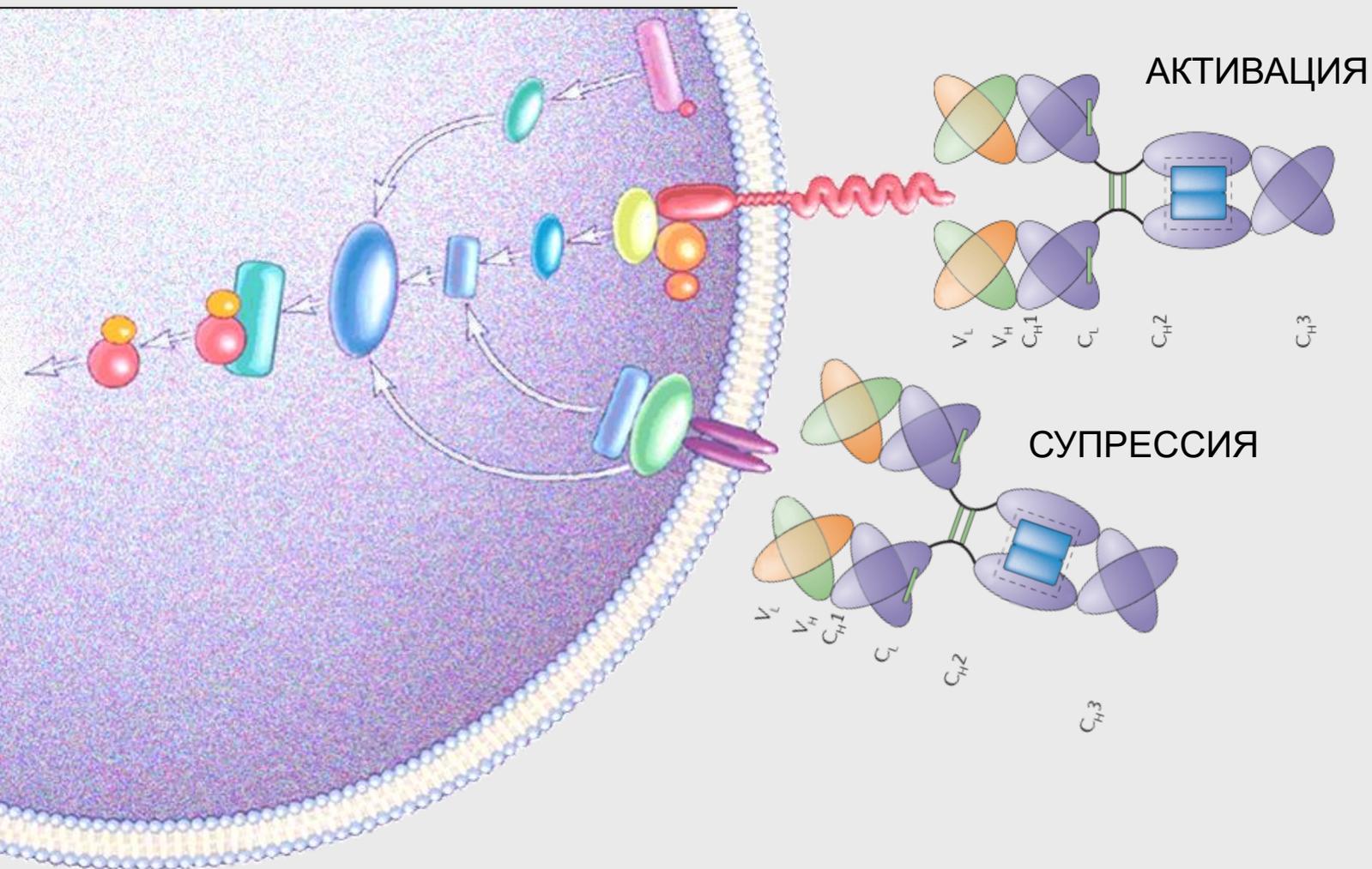
[– –] -TINIB

? ?

АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ: одна задача – много решений!



ЕДИНАЯ СТРУКТУРНАЯ «ПЛАТФОРМА»



СИНТЕТИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ sPRR (19/16)

адъюванты, опухоли, астма, гепатиты

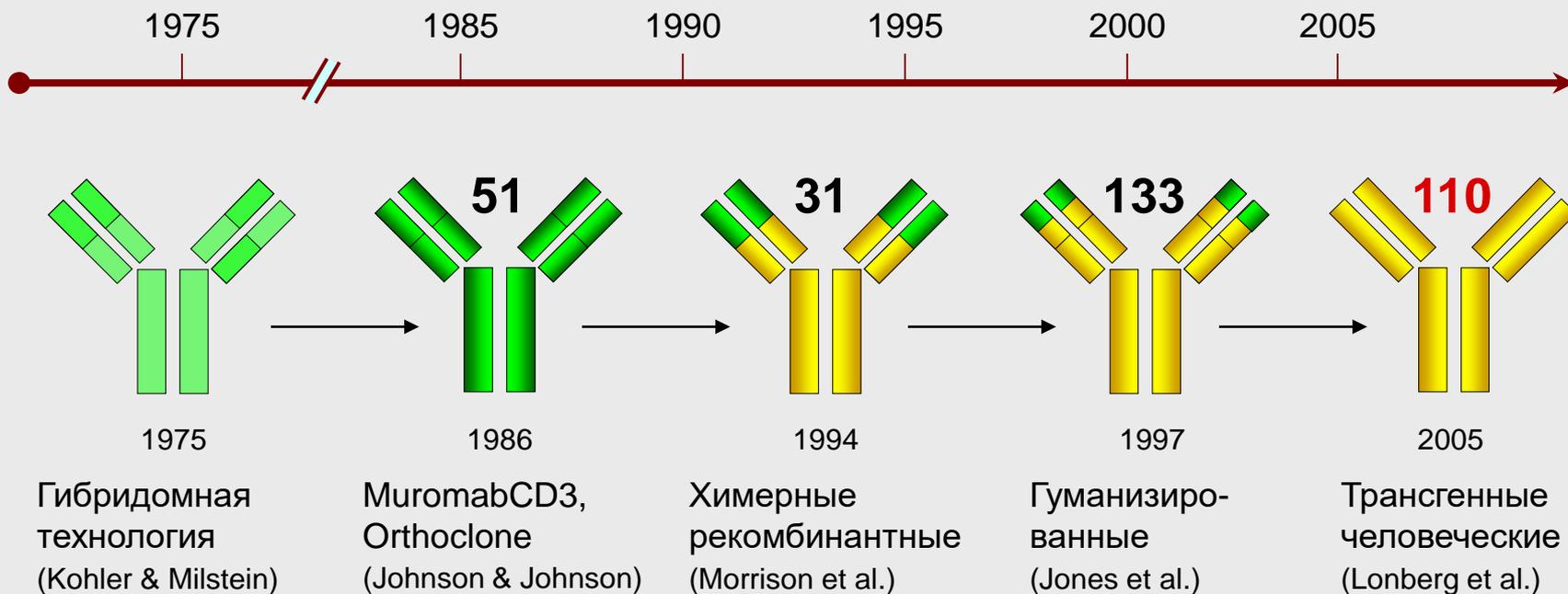
sPRR	Агонист	Показания	Стадия
TLR2	Pam3CSK4	адъювант	ДИ
TLR3	IPH-3102	--	ДИ
	Poly (I:C), R-837	астма	ДИ
	Ampligen	chronic fatigue syndrome	FDA
	Poly ICLC	В-лимфомы	КИ I/II
TLR4	GLA	саркома	КИ I
	OM-174	солид. опухоли	КИ I
TLR5	CBLB502	адъювант (грипп А), рак	КИ I
TLR7	GSK2245035	респ. аллергия	КИ I
	852A	МПС раки	КИ II
	PF-04878691	--	КИ I
	GS-9620	гепатит В	КИ I/II
TLR8	VTX-2337	РГиШ, В-лимфомы	КИ I/II
TLR9	IMO-2055	РТК	КИ Ib
	IMO-2125	гепатит С	КИ I
	DUK-CPG-001	ЕБВ + лимфома	КИ II
	СpGTLR9	адъювант	КИ III
	СpG-10101	гепатит С	КИ II
	EMD 1201081	РГиШ	КИ II

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ sPRR (10/4)

АИЗ, АВЗ, сепсис, опухоли

sPRR	Антагонист	Показания	Стадия
TLR2	GIT2	--	ДИ
TLR4	eritoran	миокардит, сепсис	FDA
	Ibudilast	боль	FDA
TLR7+9	GIT2	--	ДИ
	ЖКВ-122	фиброз печени	КИ II
	IMO-3100	--	ДИ
	IMO-8400	АИЗ, ЛПЗ, псориаз	КИ II
TLR7-9	IRS954	СКВ	ДИ
	IPH-3201	рак, АИЗ, инфекция	ДИ
	CPG 52364	СКВ	КИ I
Mycobacterium w	TLR3, 4, 5, 6, 7, 8, 9		ДИ

ЕДИНАЯ СТРУКТУРНАЯ «ПЛАТФОРМА»



- ELISA
- IFA

Название	Поколение	Ig _{мышь} /Ig _{человек} (%)
Мышиные МКАТ	I	100/0
Химерные МКАТ	II	30/70
Гуманизированные МКАТ	III	5/95
Трансгенные МКАТ человека	IV	0/100

ЕДИНАЯ СТРУКТУРНАЯ «ПЛАТФОРМА»

69 – на рынке

325 – зарегистрировано

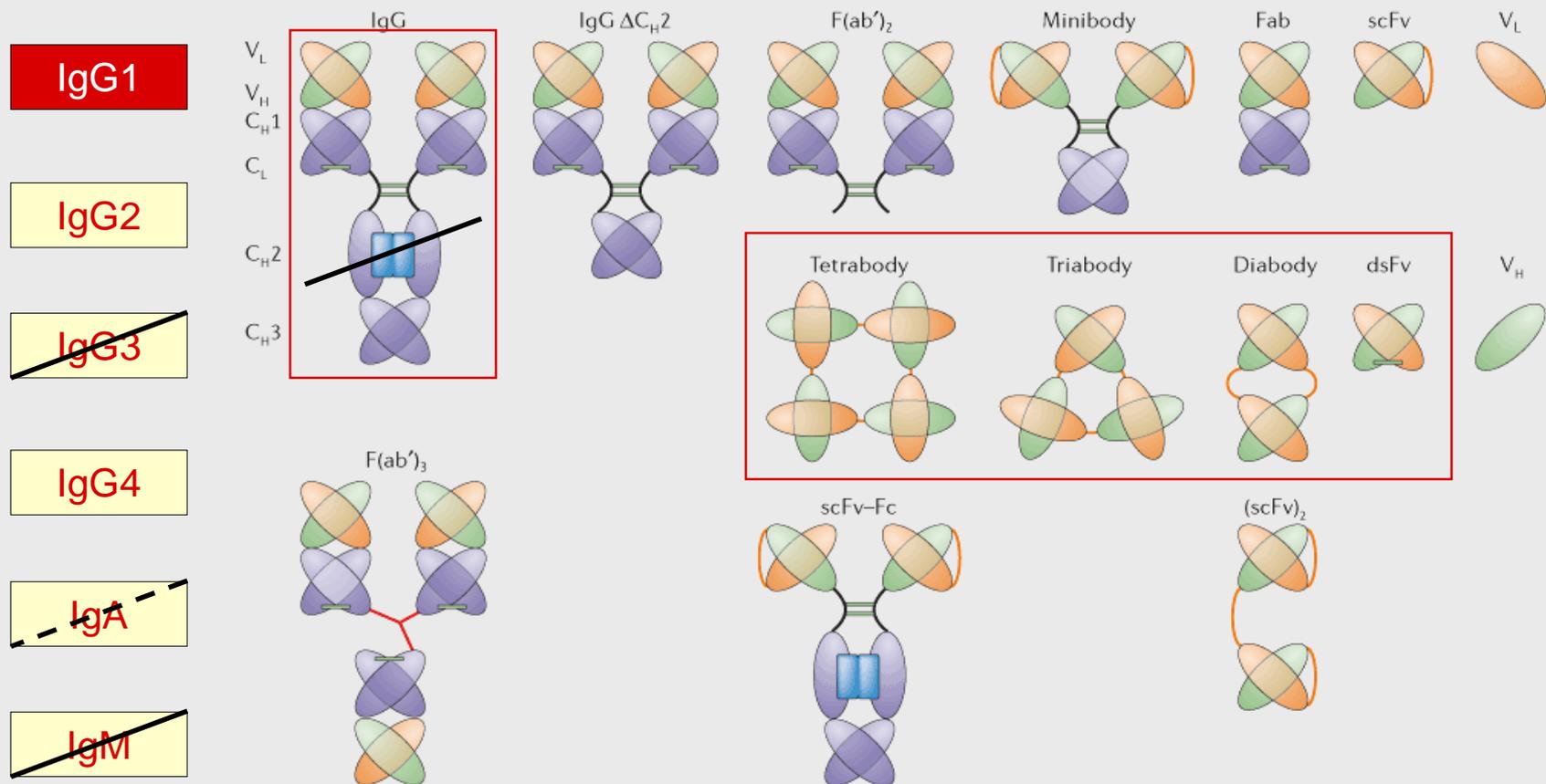
3157 – клин. испытаний (FDA)



ПОКАЗАНИЯ:

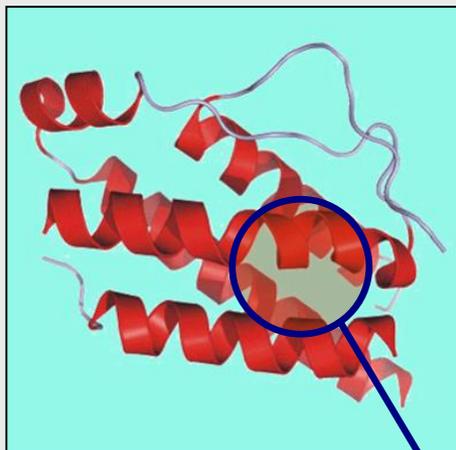
- Онкологические заболевания
- Инфекции
- Иммуноотропные и противовоспалительные
- Сердечно-сосудистая патология: артериальная гипертензия (анти- α IIb/IIIa), инфаркт, травматический шок (анти-CD18)
- Системный склероз, кейлоиды и постоперационные рубцы, идиопатический фиброз легких (анти-TGF β 1), пневмосклероз (анти-CTGF)
- Макулярная дистрофия (анти-VEGF A) и неоваскуляризация сетчатки (анти-SF1)
- Остеопороз (анти-RANKL)
- Гиперпаратиреозидизм (анти-PtH)
- Мышечная дистрофия (анти-GDF-8)
- Болезнь Альцгеймера (AZD3102)

ЕДИНАЯ СТРУКТУРНАЯ «ПЛАТФОРМА»

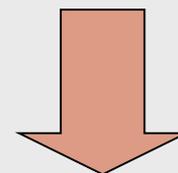
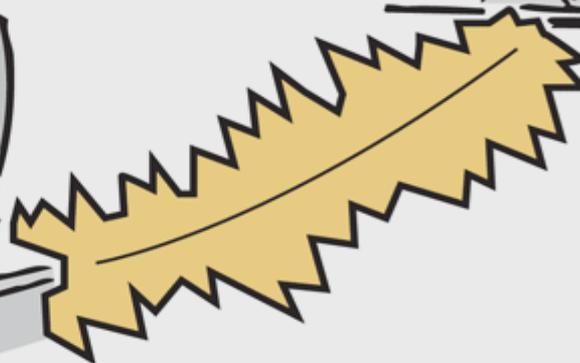
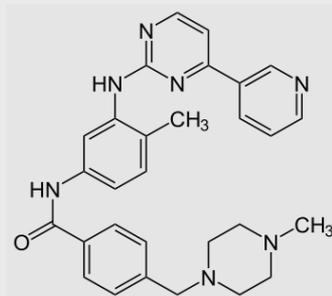


БИОИНФОРМАТИКА

3D + ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ



TLR2 агонисты: скрининг 24,000 синтетических в-в из Коллекций Department of Chemistry at the University of Illinois и Chembridge Screening Library



IV поколение ИМП
-TINIB, -Rolimus



В период с 2006 по 2014 год патентные ограничения* на подавляющее большинство биотехнологических лекарственных препаратов прекращают свое действие



Помимо ранее разработанных препаратов типа «я тоже» (аналоги, прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний)

в России

можно ожидать существенный прирост воспроизведенных ТерМКАТ, регистрируемых по правилам химических дженериков

*Особенностью патентования биопрепаратов является защита технологии производства, а не действующего вещества

Господи, ну за ЧТО мне все это!!!

Иммунофармаколог



Ваня, почему, когда я слушаю про это – у меня потом 2 дня болит голова!!!

Фармаколог-классик