



**Теоретические
аспекты генной
терапии и
терапевтического
ангиогенеза**

План

- 1) История появления и развития генной терапии**
- 2) Концепция генной индукции ангиогенеза (терапевтический ангиогенез)**
- 3) Терапевтический ангиогенез в лечении сердечно-сосудистой патологии**



19 век – «нуклеин» от слова «нуклеус» (лат. «ядро»)



1871 год - замок
Хоэнтюбинген,
Тюбингенский
университет

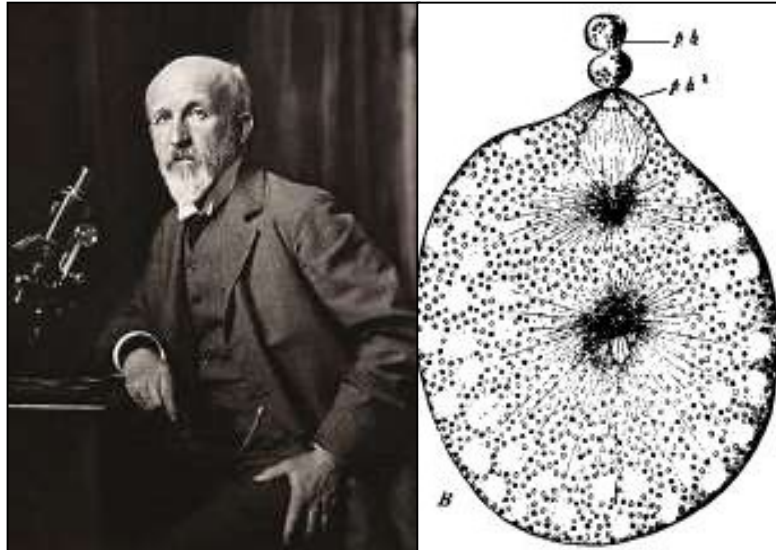


**Мишер, Иоганн
Фридрих**
13.08.1844 – 26.08.1895



**«Основываясь на известных
данных о гистохимии, могу
предположить, что данное
вещество может относиться к
ядру...»** - в письмах своему дяде
Вильгельму Гису

На рубеже 19 и 20 века Функция ядра

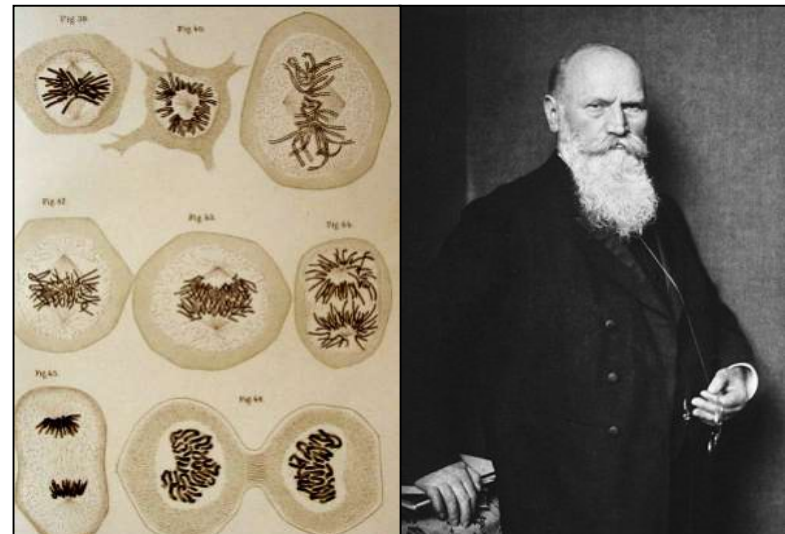


Оскар Гертвиг (эмбриолог)

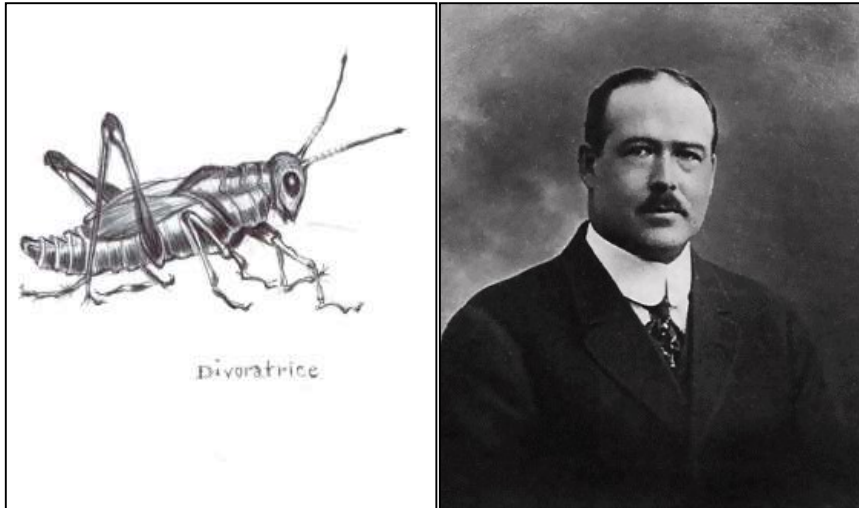
Определил решающую роль
ядра в процессе
оплодотворения

Генрих Вильгельм Готфрид
Вальдейер (гистолог)

Ввёл понятие хромосома (chromo
– цвет + soma - тело) для
описания структуры клеточного
ядра



На рубеже 19 и 20 века «нуклеин» и хромосомы

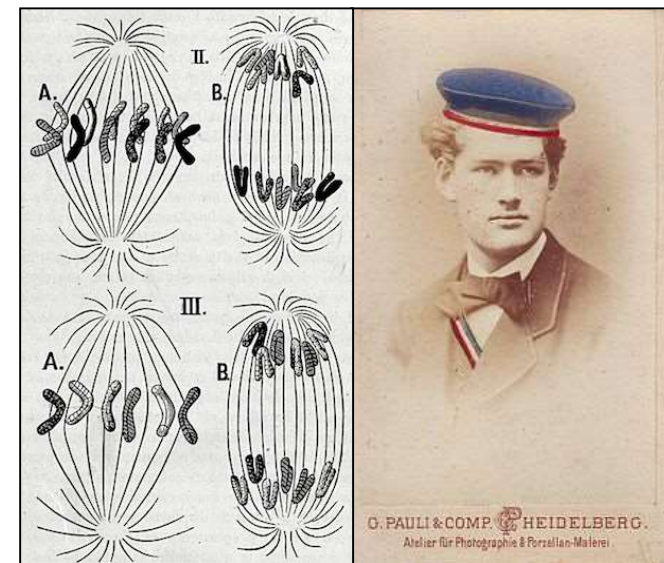


Вальтер Сэттон (генетик)

**Хромосомная теория
наследственности**

Эдуард Захариас (ботаник)

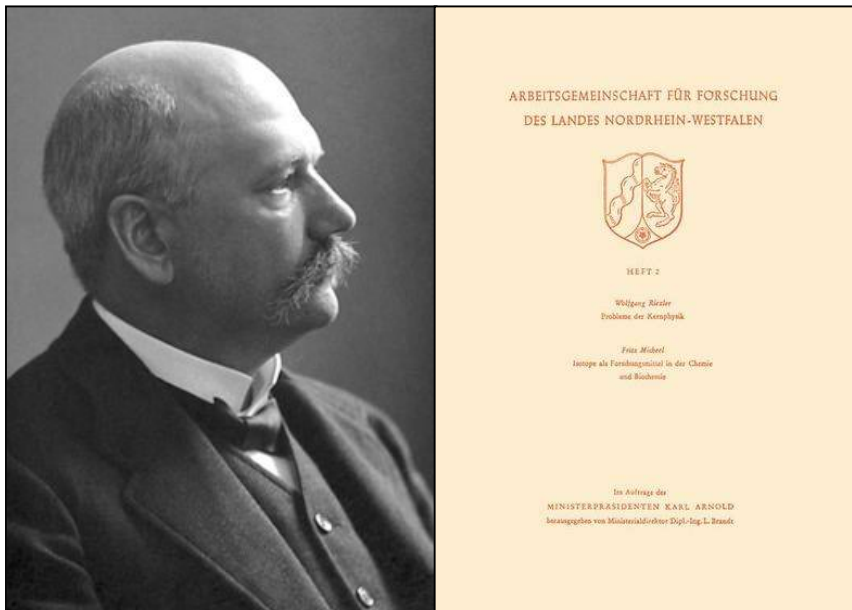
**Экспериментально доказал, что
хромосомы и нуклеин имеют
одинаковый химический состав**



На рубеже 19 и 20 века химическая структура ДНК

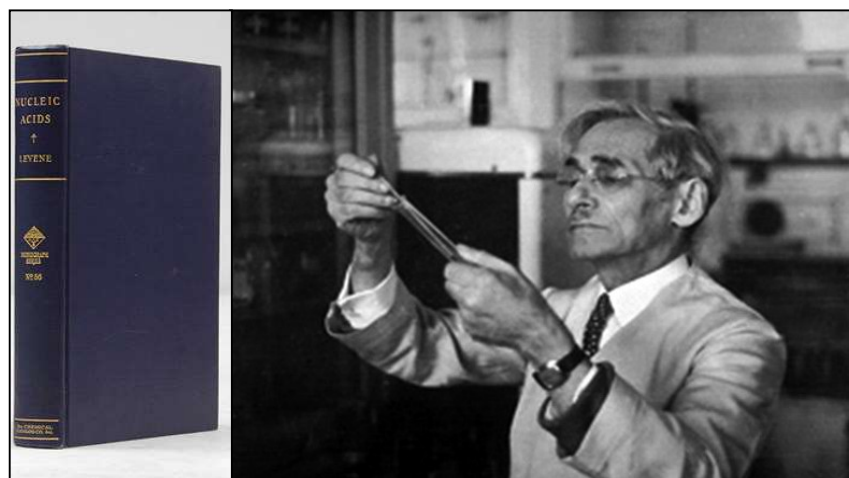
Альбрехт Коссель (биохимик)

Ввёл понятие
НУКЛЕИНОВАЯ кислота



Выпускник императорской
военно-медицинской академии
Фёдор Аронович Левин

Выделил РНК и ДНК



20 век – в преддверии кульминации

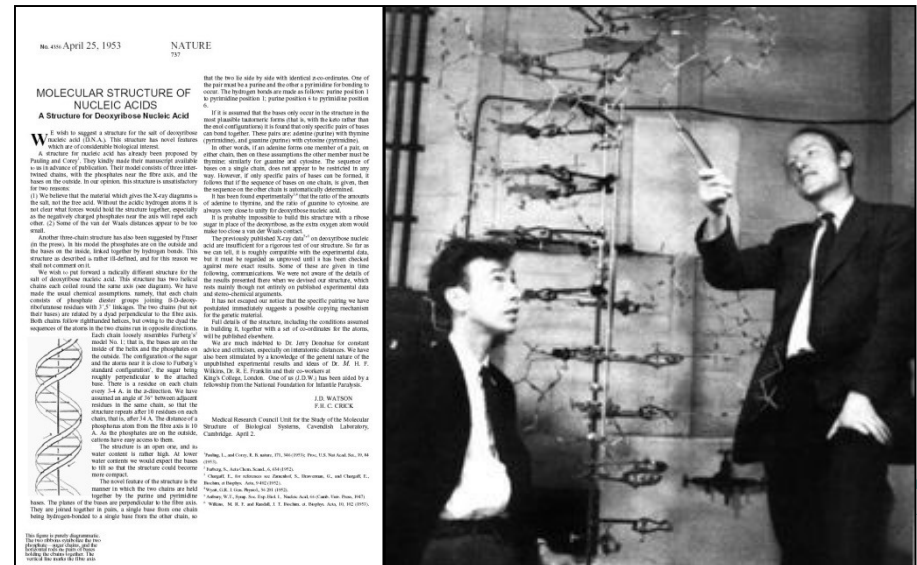


1953 год – Уотсон и Крик

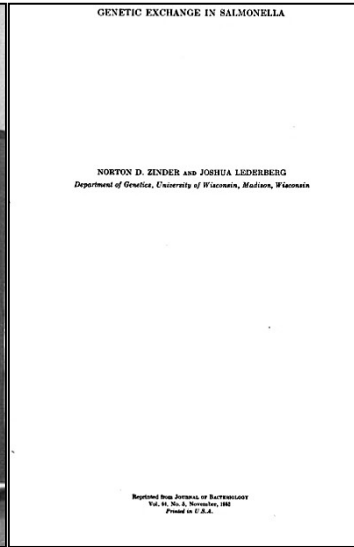
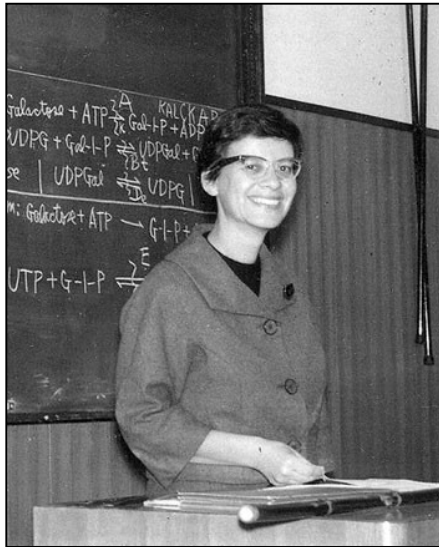
Подведён итог вековой истории изучения нуклеиновых кислот – открыта двойная спираль ДНК

1944 год - Эксперимент Эвери, Маклеода и Маккарти с пневмококком

За ДНК окончательно закреплена роль носителя генетической информации



На пути к генной терапии

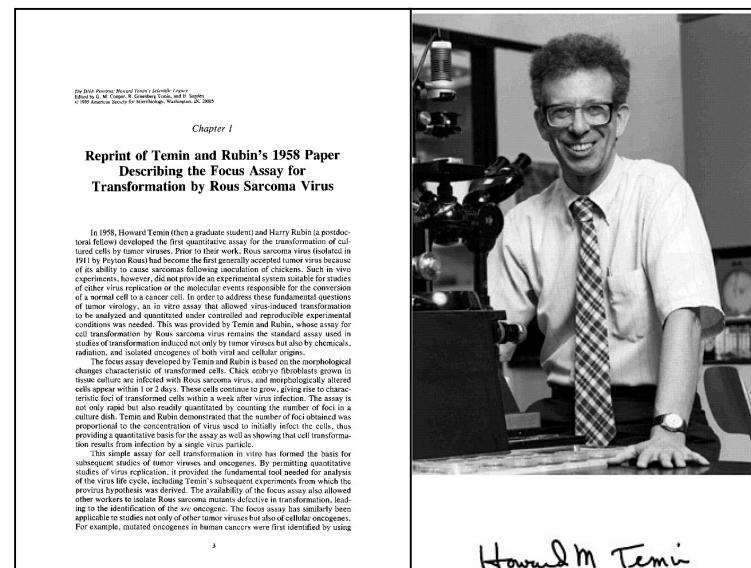


**1950 год - Эстер Мириам
Циммер Ледерберг и Джошуа
Ледерберг**

**Механизм обмена
генетической информации
между бактериями при
помощи ДНК-вируса**

1958 – Хоуард Темин

**Интеграция генетической
информации вируса в геном
клетки животных**



На пути к генной терапии

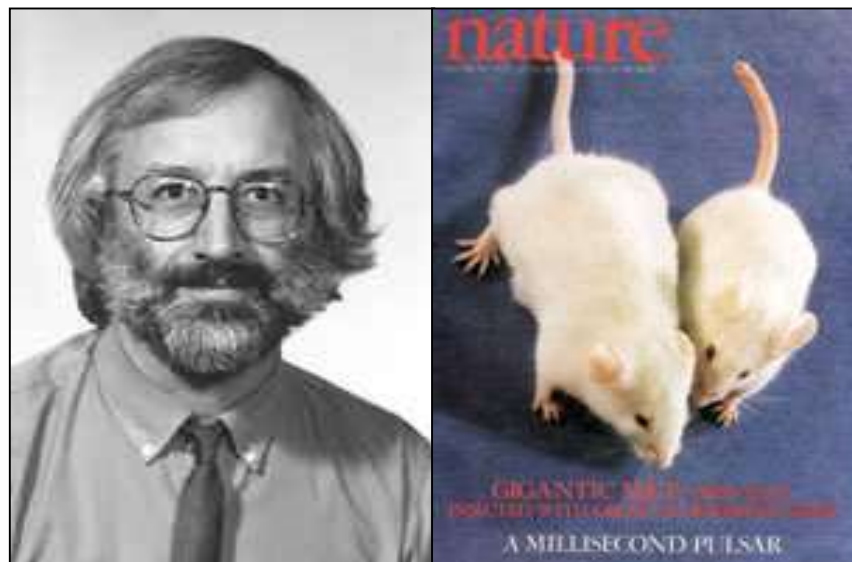


1974 год - Рудольф Яниш

Первое генетически
модифицированное животное
(мышь)

1982 год - Ричард Пальмитер

Первое трансгенное животное



26 лет назад... первое клиническое исследование генного препарата

«генная хирургия»



**Дэвид Вейтер в специальном
костюме NASA**

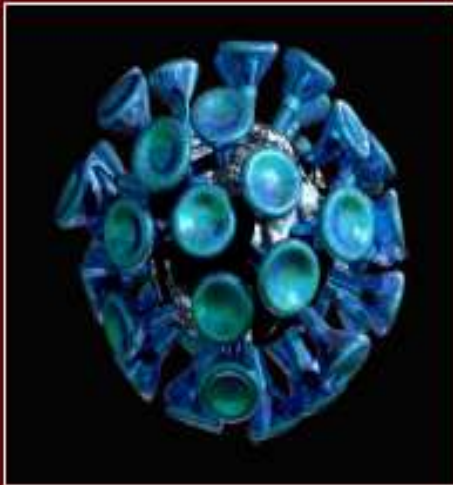


**K. Culver, W. Anderson, and M. Blaese
with gene therapy patients (Ashanti
DeSilva). Courtesy of Dr. Kenneth Culver,
Novartis Pharmaceuticals Corporation (1990
год)**

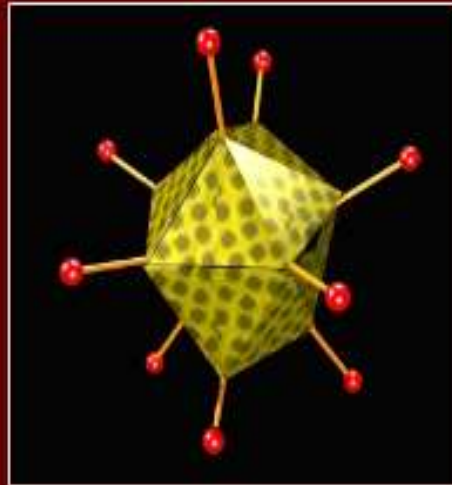


Векторы для генной терапии

Ретровирус



Аденовирус



Адено-
ассоциированный вирус



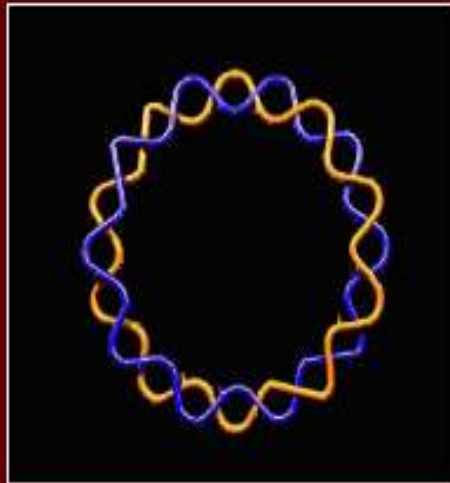
Вирус герпеса



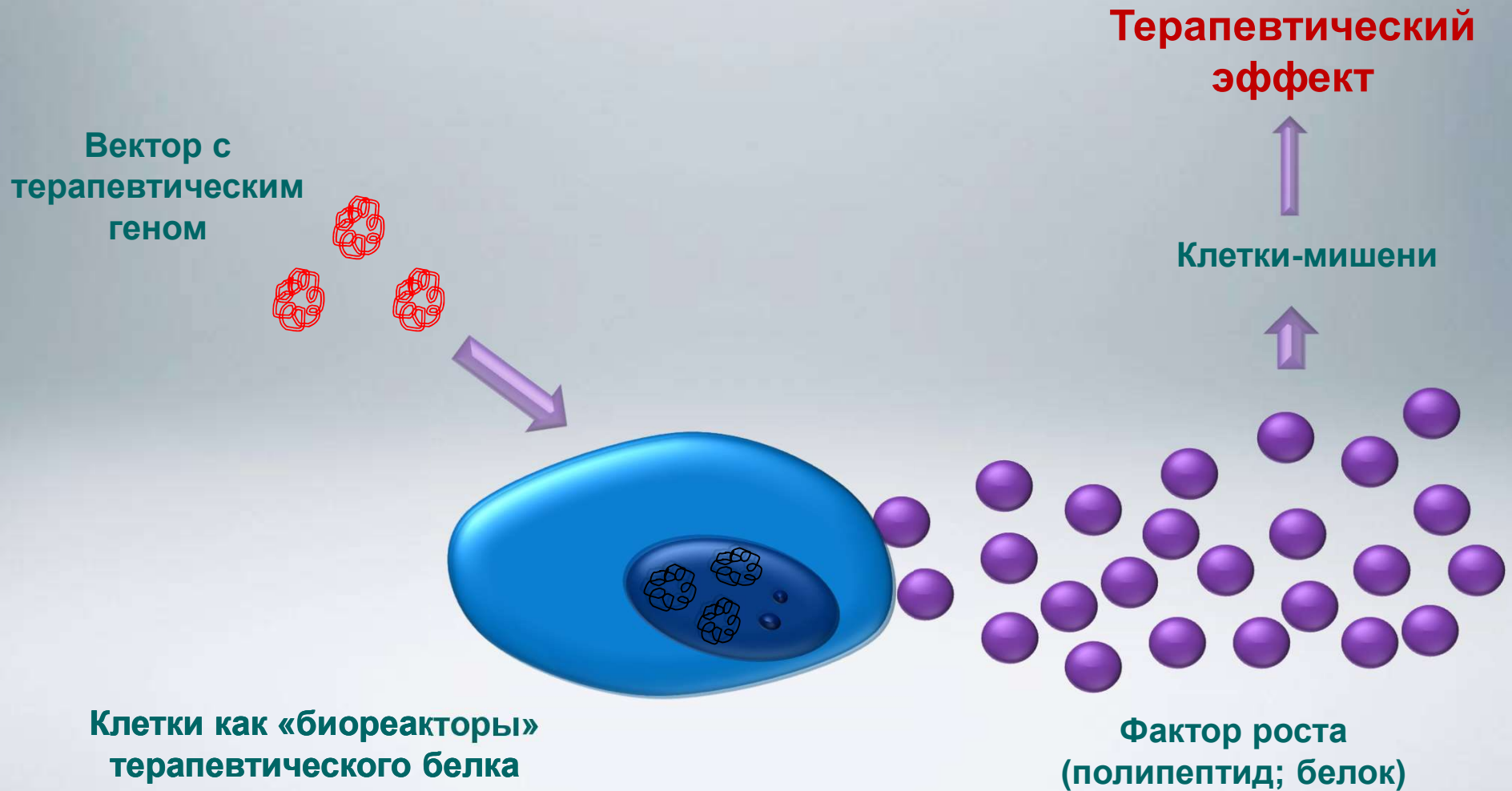
Липосомы



Плазмида

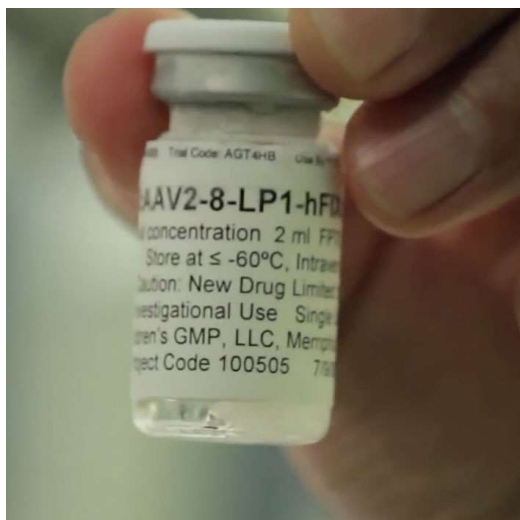


Генная терапия — группа способов лечения человека, осуществляемых путем переноса гена(ов)



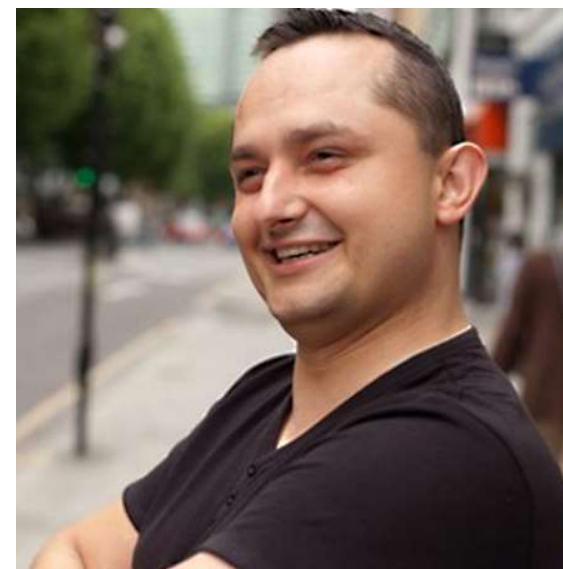
Первые победы генной терапии

Гемофилия



Адено-ассоциированный вирус с «нормальным» геном фактора свёртывания IX

«Теперь я играю в футбол, бегаю и принимаю участие в триатлоне. Раньше мне приходилось делать уколы, чтобы избежать травм и кровотечений. А теперь ничего этого не требуется»...BBC News



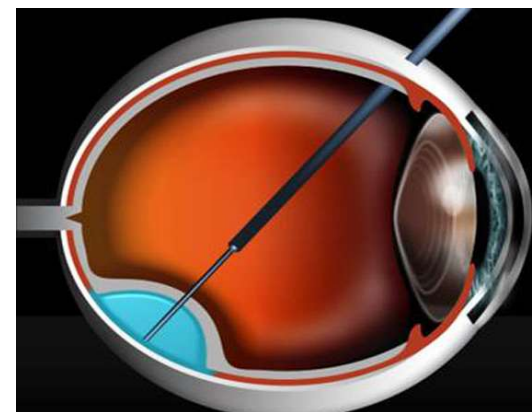
Себастьян Миштал, 34 год

Первые победы генной терапии Наследственная слепота



Аденоассоциированный вирус с
«нормальным» геном белка
родопсин

Достоверное увеличение
чувствительности к свету



Первый генный препарат



**Гендицин (аденовирус с
геном онкосупрессора)**

**2004 год - SiBiono Gene
Technologies**

**Терапия
плоскоклеточного
рака шеи**



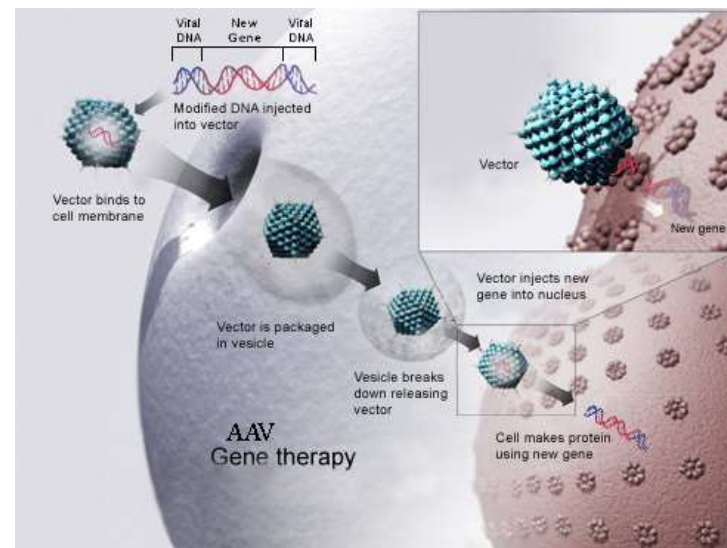
Первый препарат в Европе



Глибера (аденоассоциированный вирус с геном липопротеин липазы)

2012 год - UniQure

**Мутация в гене фермента
расщепляющего жиры крови**



Трагедии генной терапии 1999г.

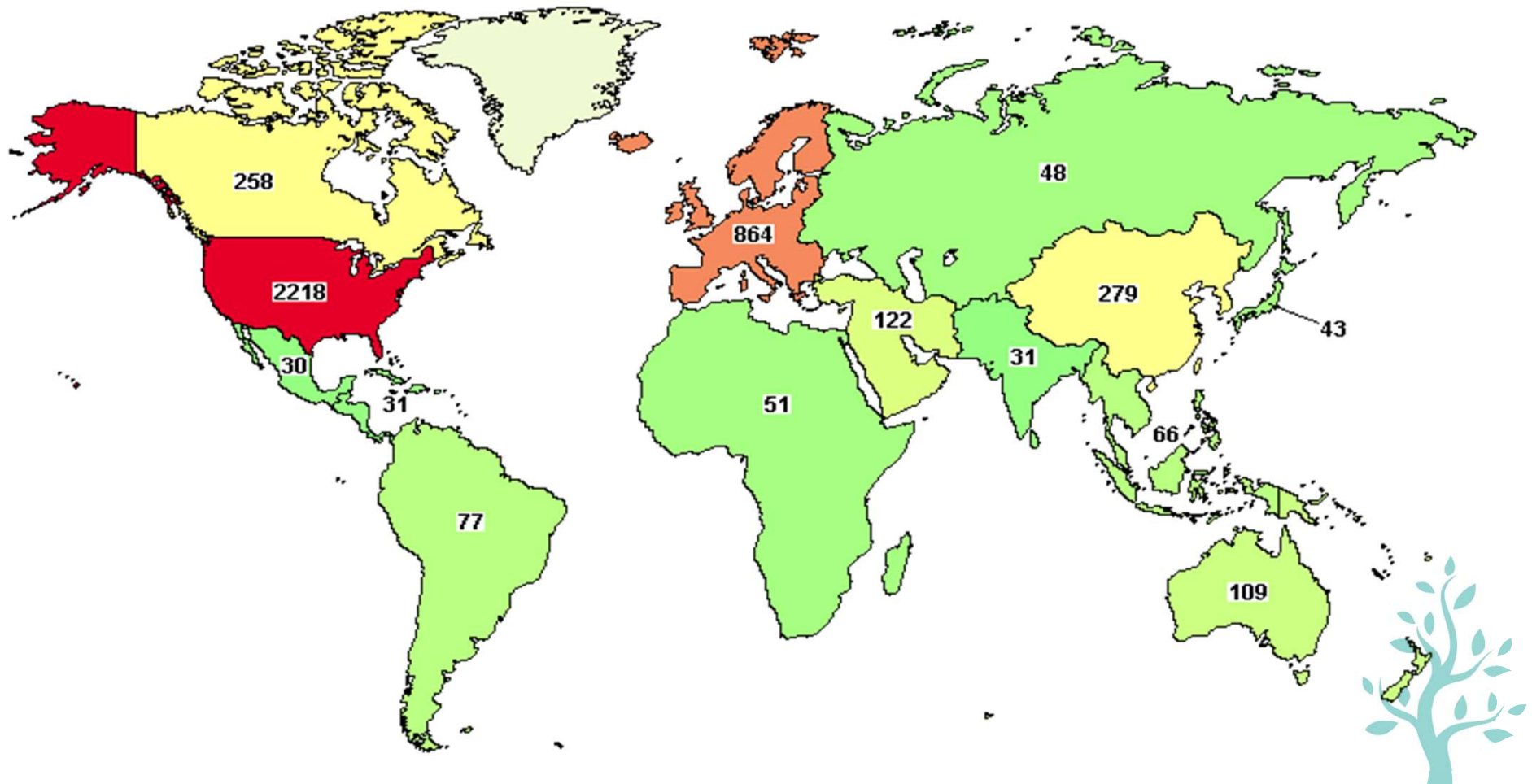


**Джесси Джелсинджер
дефицит орнитин-транскарбамилазы**

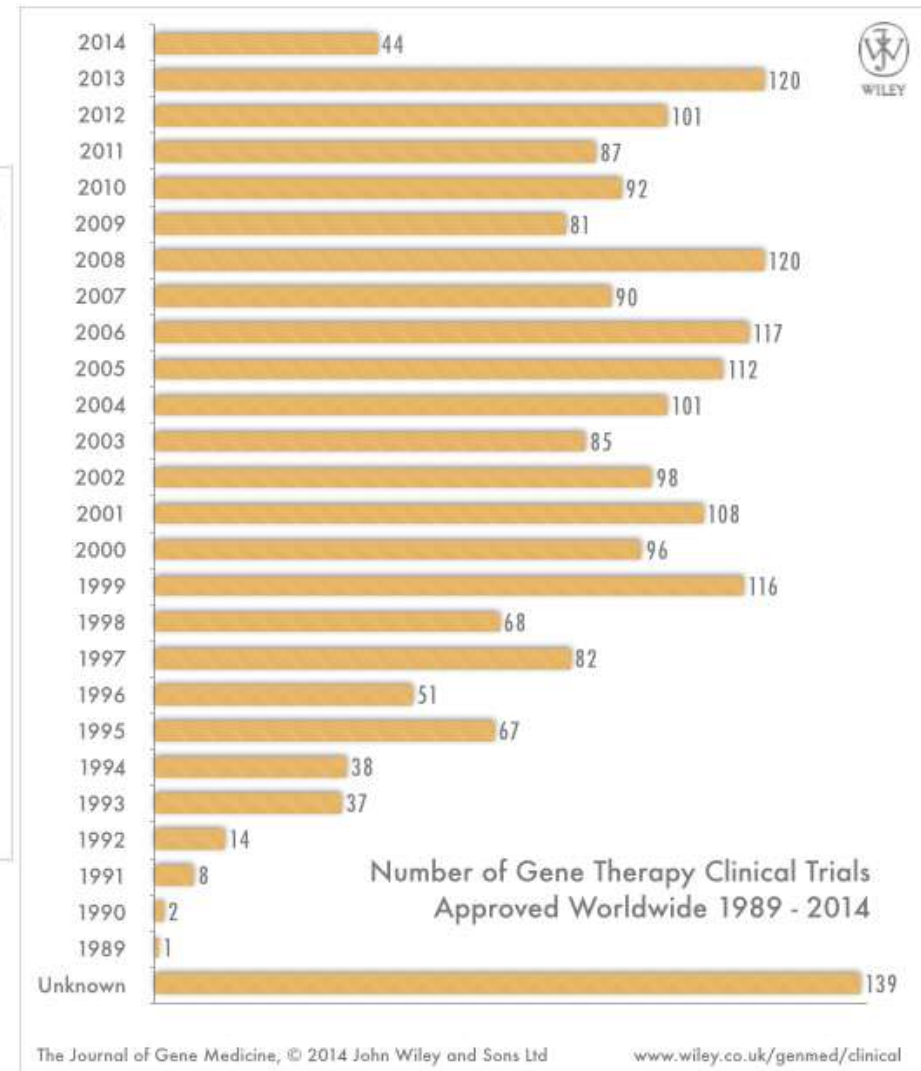
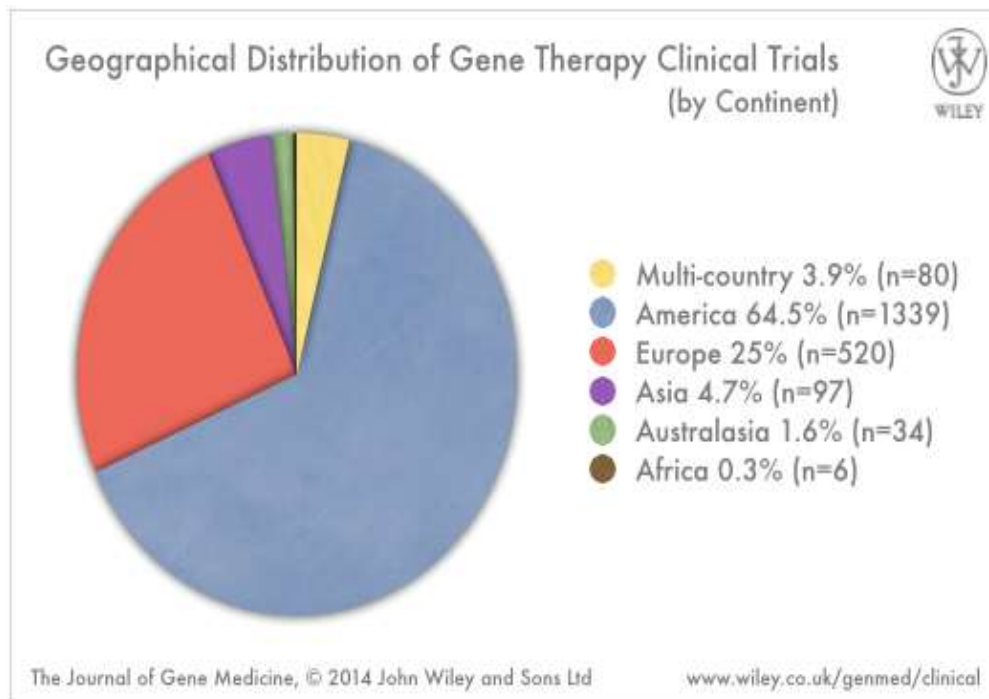


Генная терапия

Проведённые клинические исследования



Генная терапия



Генная терапия

Статус доступности генной терапии в мире

-2003 г. Gendicine, аналог американского Advexin – нереплицирующийся аденовирус, несущий нормальный ген p53.

- 2005 г. Oncorine, аналог американского Onix-015- аденовирус, лизирующий клетки с мутантным p53.

-2007 г. Rexin-G, лизирующий опухолевые клетки ретровирусный препарат.

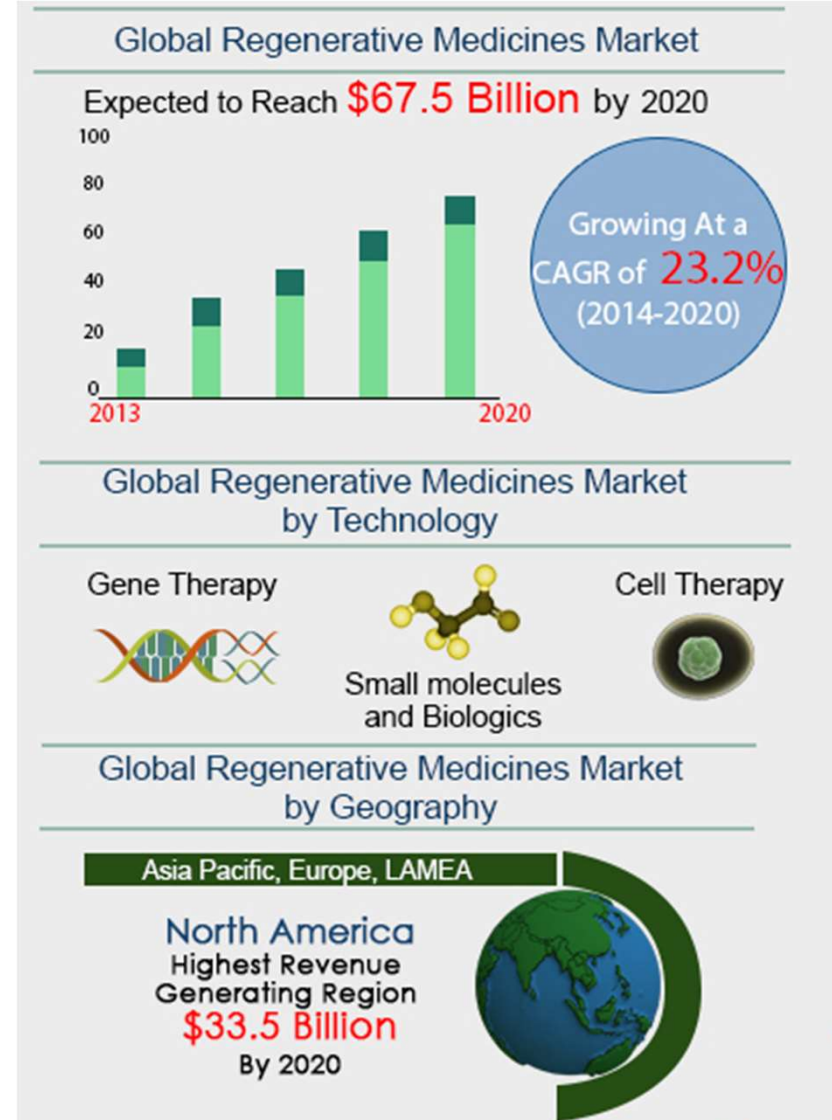
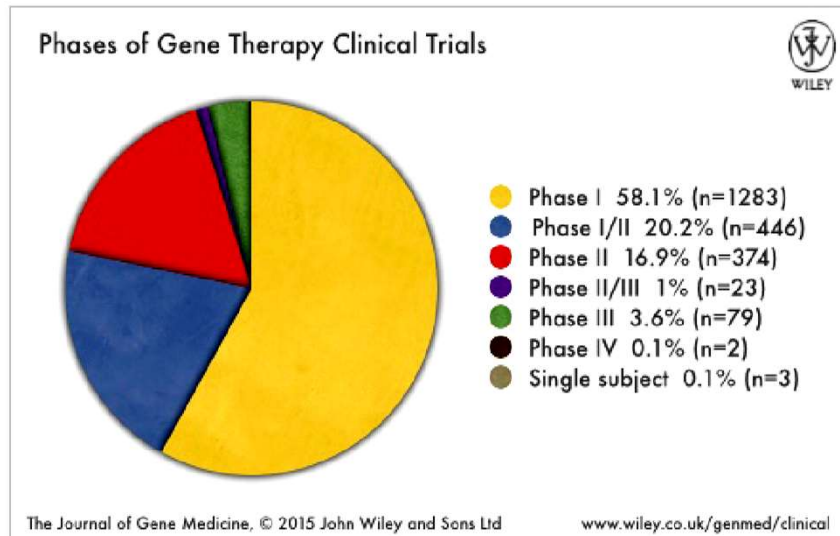
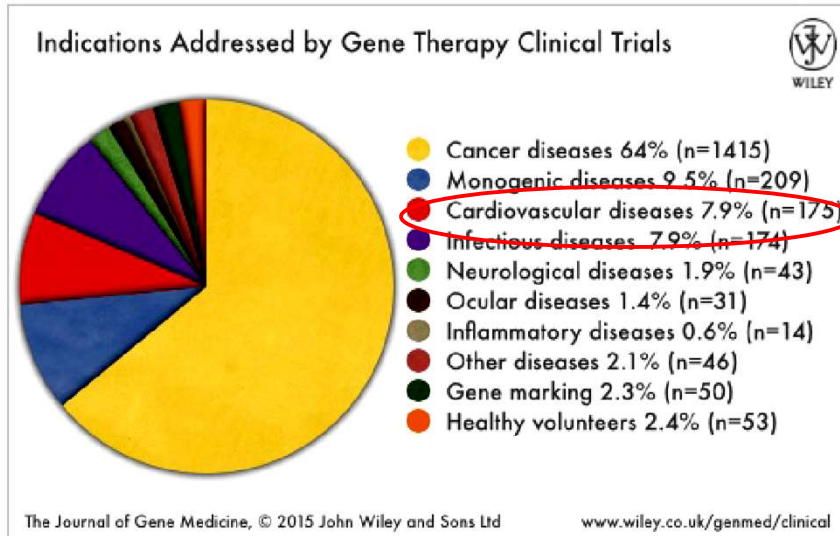
-2011 г. Неоваскулген, плазмидный препарат для лечения хронической ишемии нижних конечностей (pVEGF165).

-2012 г. Glybera, адено-ассоциированный вирус с геном липопротеинлипазы.

Генная терапия в лечении хронической ишемии нижних конечностей



Генная терапия - мировой опыт



1996 год



Джеффри Иснер



Дуглас Лозордо

Early Report

Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF₁₆₅ in patient with ischaemic limb

Dr Jeffrey M Isner, MD¹, Ann Pieczek, RN, Robert Schainfeld, DO, Richard Blair, MD, Laura Haley, BS, Takayuki Asahara, MD, Kenneth Rosenfield, MD, Syed Razvi, MD, Kenneth Walsh, PhD, James F Symes, MD

THE LANCET

Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy

Farida M Habib David R Springall Graham J Davies
Celia M Oakley Magdi H Yacoub Julia M Polak

Reprinted from THE LANCET Saturday 27 April 1996
Vol. 347 No. 9009 Pages 1151-1155

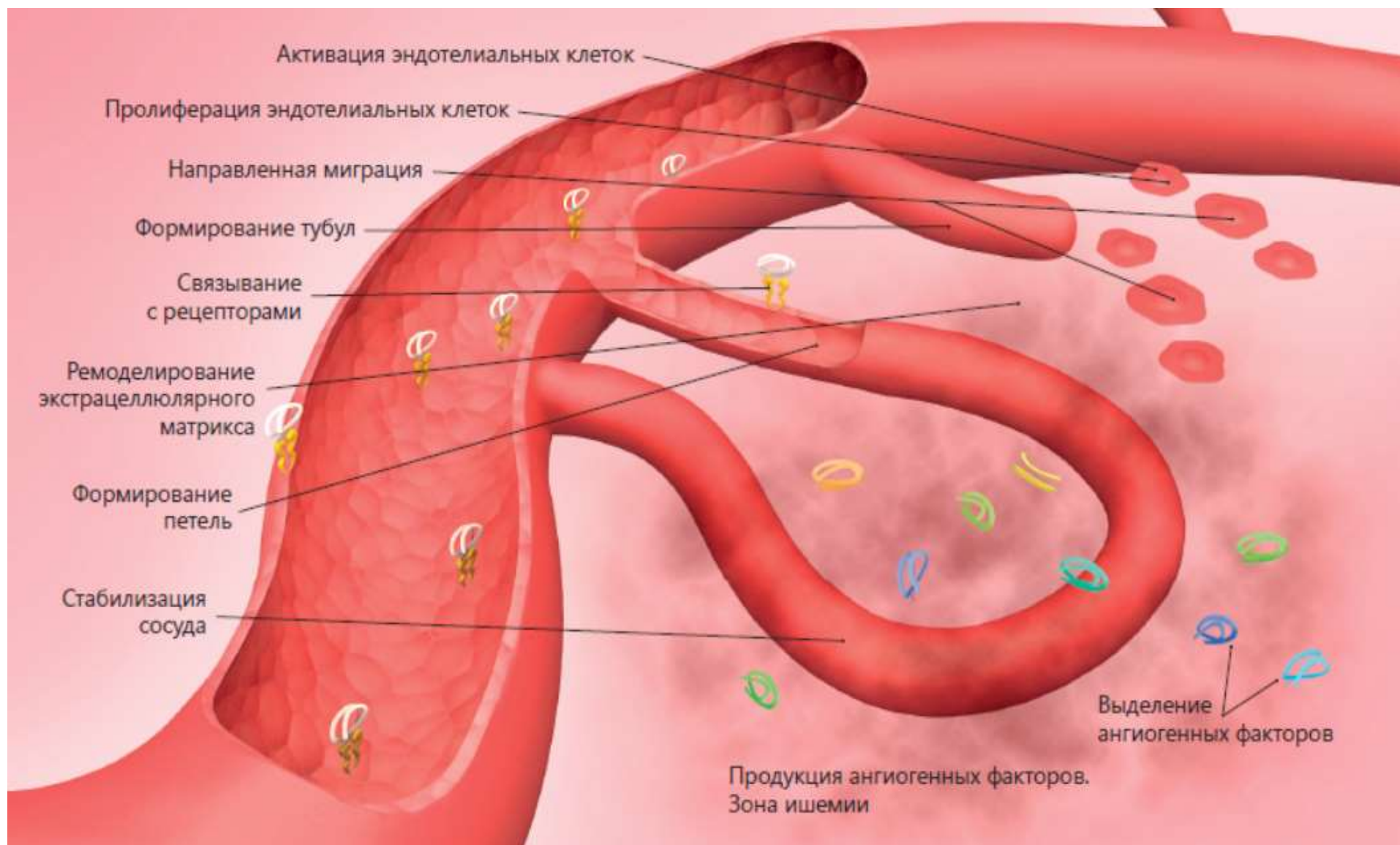
THE LANCET 42 BEDFORD SQUARE LONDON WC1B 3SL UK



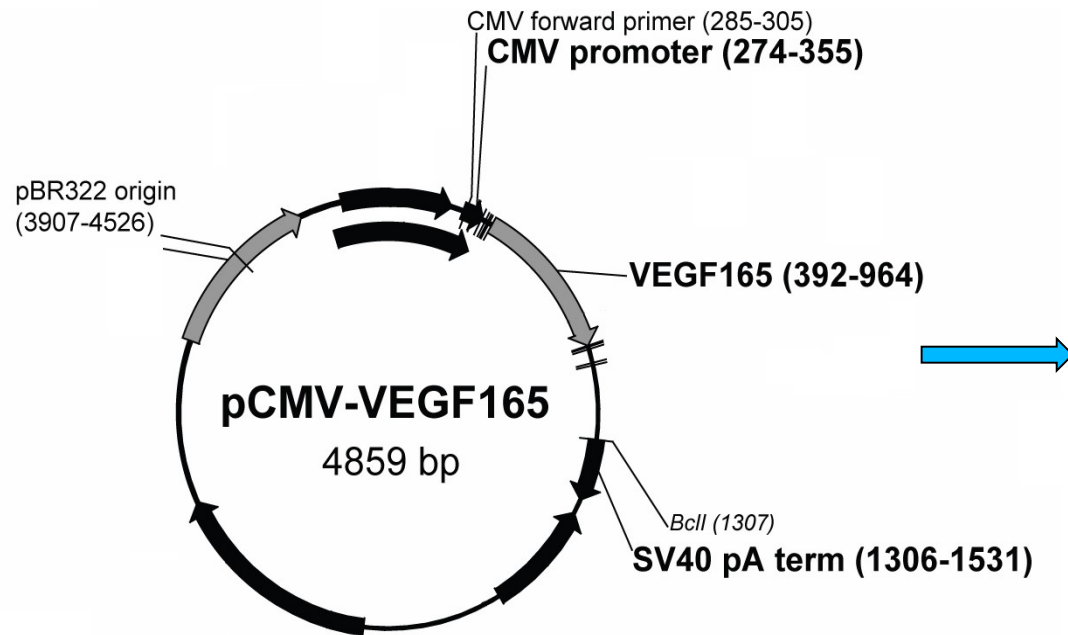
Генная терапия в России

Scientists	Location	Year	Gene	Vector	Disease	N of patients	Results
V. Tkachuk, E. Chazov	Moscow	1992-1999	VEGF	Multiple	experiments	experimental	Translation into clinical practice
L. Bockeria, S. Kiselev, O. Demidova	Moscow	2004	VEGF	Plasmid DNA	PAD, 1000mcg, IM or IA injections	10	improved claudication in short-term follow-up period
L. Bockeria, O. Golukhova, M. Ereemeeva	Moscow	2004	VEGF	Plasmid DNA	IHD with CABG and/or laser revascularization	58	improved myocardial perfusion in combination with CABG compared to CABG alone
E. Parfenova, E. Chasov	Moscow	2009-2011	VEGF	Plasmid DNA	PAD	30	Improved claudication within 3 months, long term efficacy disputable
A. Gavrilenko, P. Shvalb, R. Kalinin, I. Staroverov, R. Deev, A. Isaev	Moscow, Ryazan, Yaroslavl	2009-2010	VEGF	Plasmid DNA	PAD: Chronic lower limb ischemia stage Ia-II according to Fontaine classification	100	Significantly improved symptoms of claudication, registration of 'Neovasculgen'
A. Gavrilenko, D. Voronov	Moscow	2011-2013	ANG, VEGF, ANG+VEGF	CELO Ad5	PAD	134	improved symptoms of claudication
A. Rizvanov, R. Masgutov, M. Plotnikov	Kazan	2013-2014	VEGF165-FGF2	pBud	PAD	10	improved symptoms of ischemia, immunohistochemistry available
E. Parfenova, K. Makarevich	Moscow	2013-2015	VEGF-HGF	Plasmid DNA	PAD & IHD	experimental	Improved perfusion
R. Kalinin, R. Deev	Ryazan, Moscow	2014-ongoing	VEGF	Plasmid DNA	DFU	50	Positive preliminary results

Механизм действия



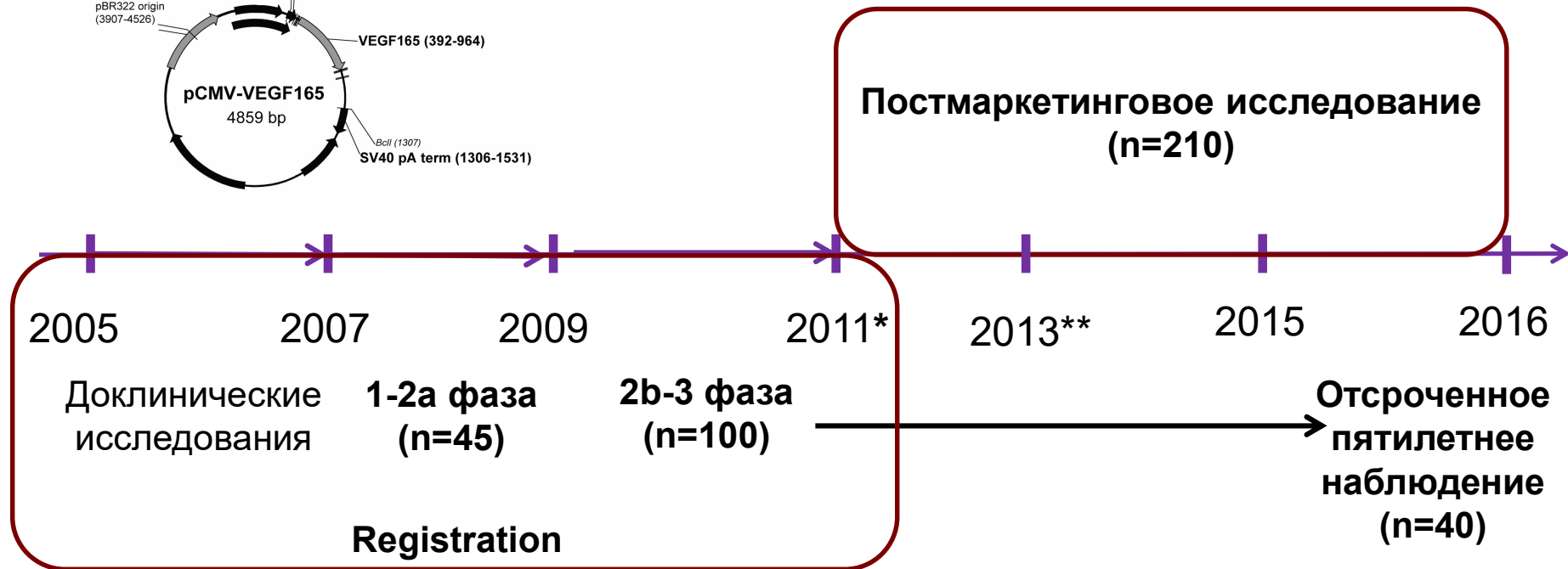
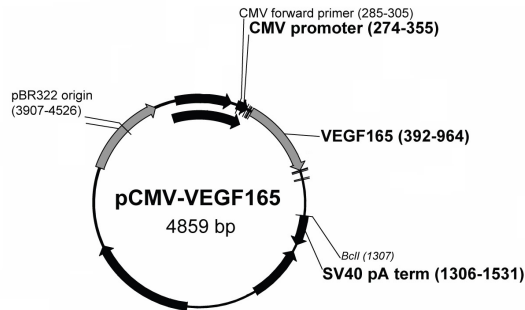
Генная терапия хронической ишемии нижних конечностей



Лекарственный препарат «Неоваскулген»



История развития препарата Неоваскулген

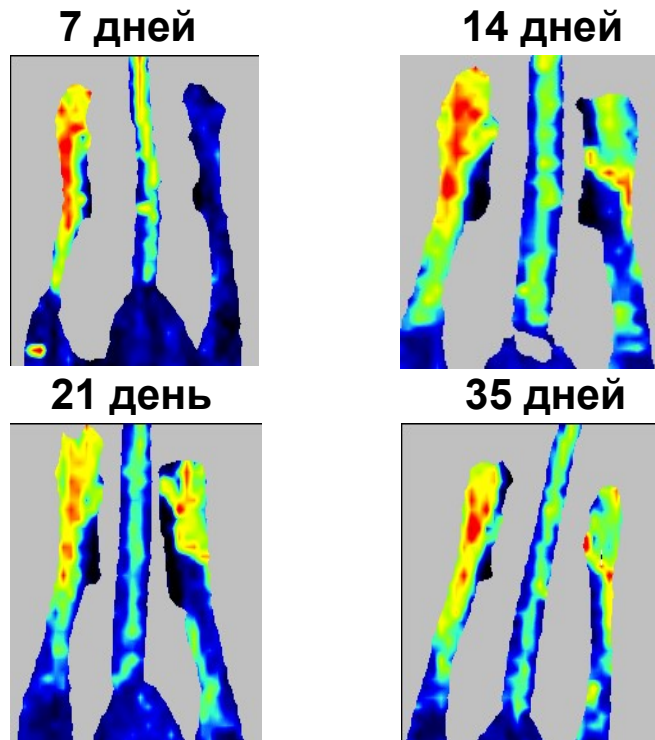


*- Разрешён к применению в России

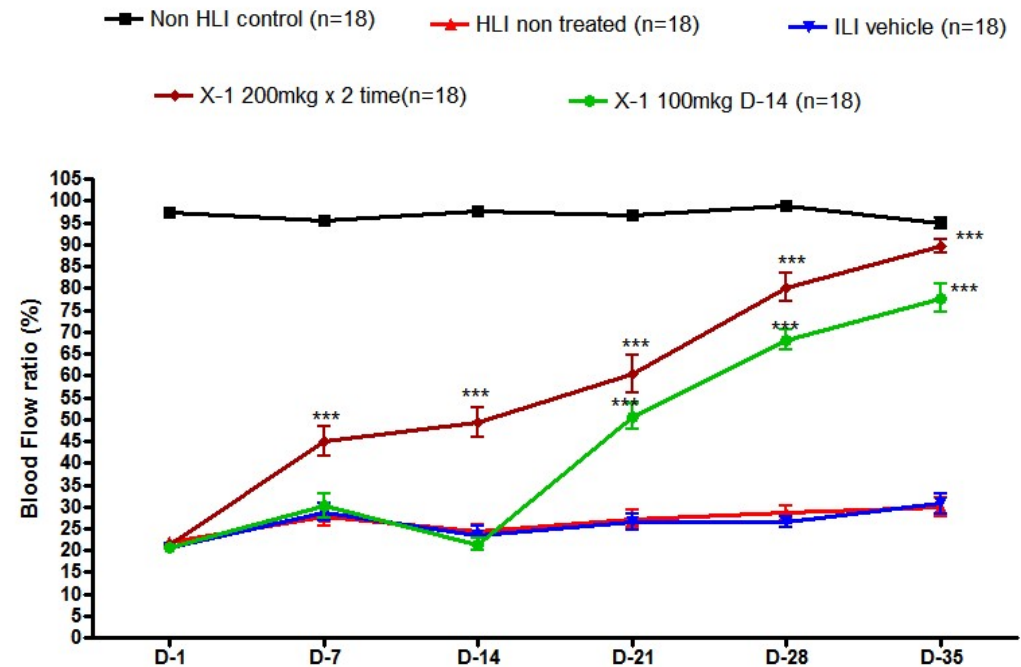
** - Разрешён к применению в Украине



Доклинические исследования (модель ишемии)



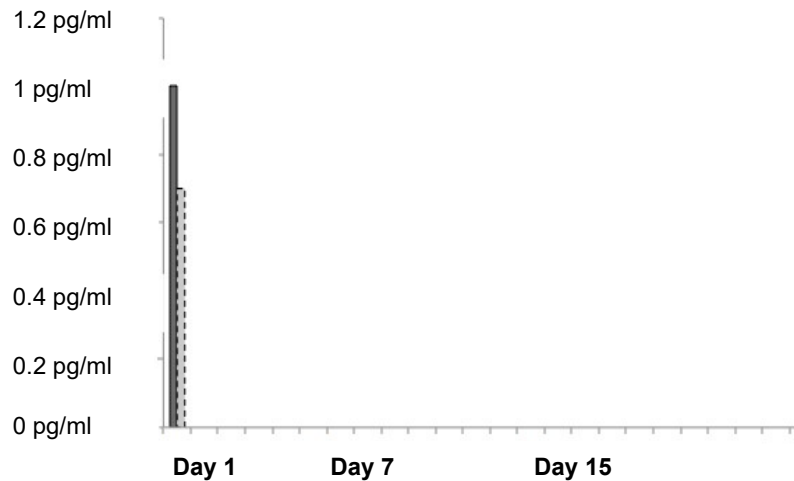
Лазерная доплеровская флоуметрия



Фармакокинетик

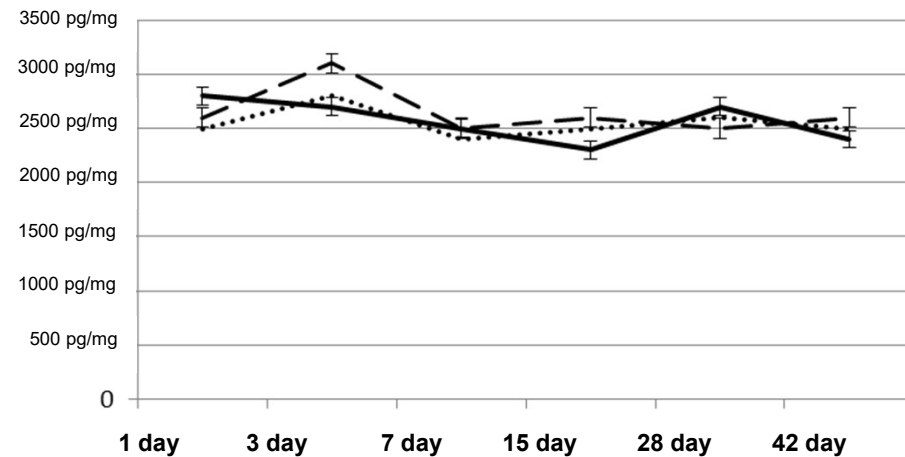
pCMV-VEGF165 – локальный индуктор ангиогенеза

Концентрация фрагментов плазмиды, pg/ml



Serum pCMV-vegff165 fragments level after intramuscular transfer, 2x 0.515mg/kg:
In dark: pCMV-vegff165 IM transfer without electroporation;
In light: pCMV-vegff165 IM transfer with electroporation

Уровень VEGF1, pg/ml



Serum VEGF level after pl-vegff165 intramuscular transfer, 0.515mg/kg (ELISA):
 — - pCMV-vegff165 electroporation IM transfer;
 - - - pCMV-vegff165 IM transfer (no electroporation);
 - intact animals





ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

2/3 фаза регистрационного клинического исследования (n=100)

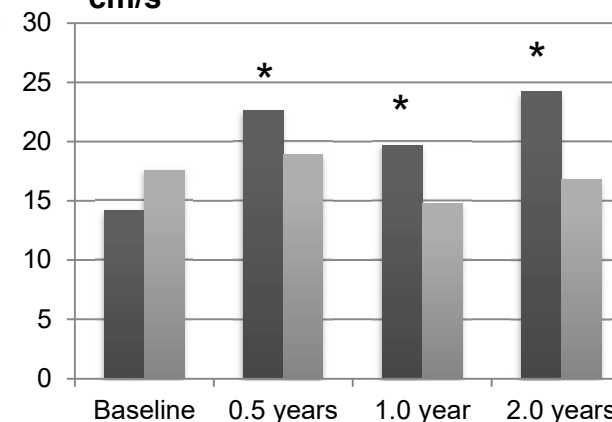
Value	pCMV-vegf165 Group and Statistical Significance of Intragroup Differences, M ± m				Control Group and Statistical Significance of Intragroup Differences, M ± m				Statistical Significance of Intergroup Differences, P		
	Baseline	0.5 Year	1.0 Year	2.0 Years	Baseline	0.5 Year	1.0 Year	2.0 Years	P 0.5 Year	P 1.0 Year	P 2.0 Years
PWD (70/24)	135.3 ± 12.2	284.7 ± 29.8 P = .010	361.6 ± 65.8 P = .010	393.4 ± 66.9 P = .010	114.3 ± 11.4	112.8 ± 12.8 P = 1.000	109.4 ± 21.6 P = 1.000	121.1 ± 18.3 P = 1.000	.010	.040	.010
2a	320 ± 45.9	610 ± 129.4 P = .024	980 ± 285.3 P = .243	837.5 ± 392.3 P = .204							
2b	119.5 ± 7.9	248.9 ± 23.6 P = .010	249.3 ± 22.1 P = .240	286.3 ± 39.7 P = .030	114.3 ± 11.4	112.8 ± 12.8 P = 1.000	109.4 ± 21.6 P = 1.000	130.0 ± 18.2 P = 1.000	.010	.280	.080
3	41.7 ± 2.9	138.1 ± 19.7 P = .108	270 ± 36.2 P = .048	387.0 ± 88.3 P = .030	40.7 ± 2.3	36.7 ± 6.7 ^b			1.000	b	b
Proximal occlusion	122.7 ± 11.1	210.5 ± 24 P = .006	216.8 ± 38.6 P = 1.000	260.1 ± 38.5 P = .576	133.3 ± 32.8	153.3 ± 26.0 P = 1.000	150 ^b	150 ^b	.1	b	b
Distal occlusion	135.7 ± 22.3	315.4 ± 54.7 P = .009	366.0 ± 77.1 P = .135	478.6 ± 105.7 P = .069	95.0 ± 55.0 ^b	100.0 ± 50.0 ^b	75.0 ± 25.0 ^b	125.0 ± 75.0 ^b	b	b	b
Multifocal occlusion	143.3 ± 38.3	402.3 ± 89.3 P = .007	575.0 ± 192.7 P = .056	507.0 ± 176.0 P = .189	96.0 ± 16.3	130.0 ± 23.9 P = .518	40.0 ± 20.0 P = 1.000	30 ^b	.187	b	b
ABI (73/25)	0.51 ± 0.02	0.56 ± 0.02 P = .009	0.56 ± 0.03 P = .009	0.55 ± 0.03 P = .126	0.46 ± 0.06	0.46 ± 0.06 P = 1.000	0.49 ± 0.08 P = .981	0.51 ± 0.05 ^b	.264	.239	.353
BFV (65/20)	14.2 ± 1.6	22.6 ± 2 P = .010	19.7 ± 2.5 P = .010	24.2 ± 2.9 P = .030	17.6 ± 2.1	18.9 ± 2.1 P = 1.000	14.8 ± 3.2 P = 1.000	16.8 ± 1.5 P = 1.000	.549	.485	.104

Abbreviations: ABI, ankle-brachial index; BFV, blood flow velocity; PWD, pain-free walking distance.

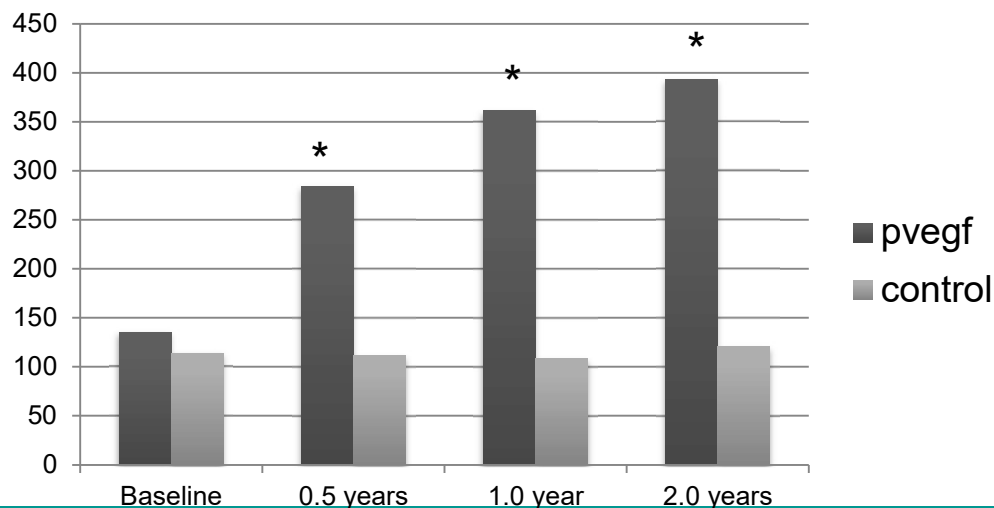
^aMean and standard error of the mean.

^bSelection is too small to calculate statistical significance.

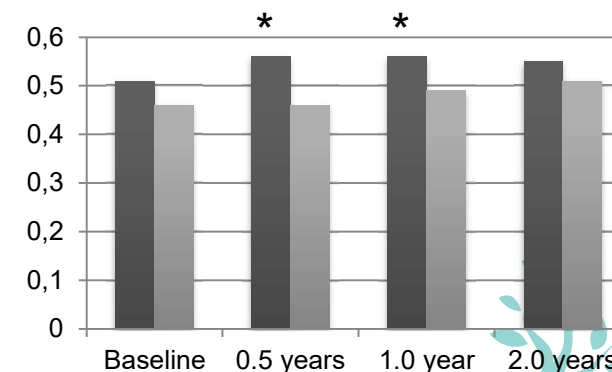
Линейная скорость кровотока, cm/s



Дистанция безболевого ходьбы, m



Лодыжечно-плечевой индекс

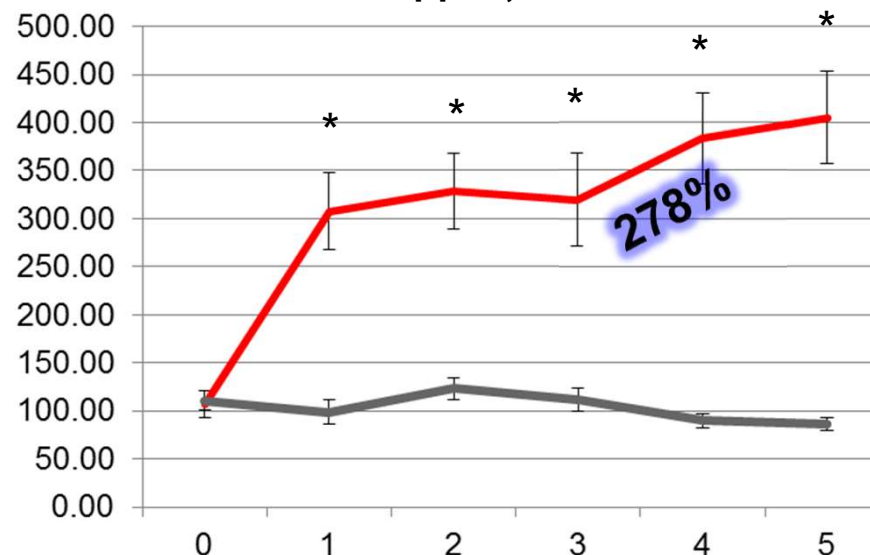


Отдалённые 5-летние результаты (n=40)

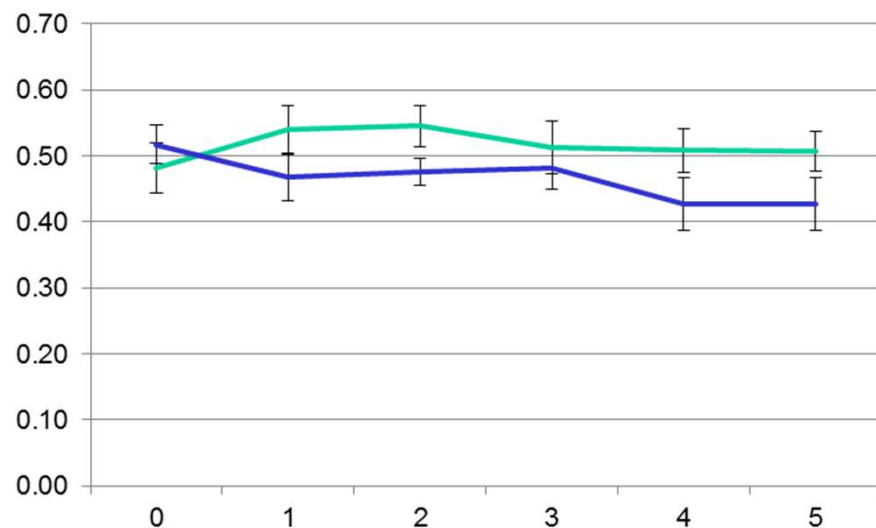
Безопасность

Параметр	pI-VEGF165 (n=28)	контроль (n=12)
Ампутации	2 (8%)	4 (33%)
Летальные исходы	5 (17%)	2 (16%)
Онкология	1	0

ДБХ, м



ЛПИ



Выводы:

1. Не было выявлено нежелательных явлений, связанных с применением препарата
2. Терапевтический эффект сохранялся на протяжении 5 лет

— pCMV-VEGF165 (n=28) — контроль (n=12)

Международная наблюдательная программа (n=210)

Цель – оценка эффективности ангиогенной терапии препаратом Неоваскулген в реальной клинической практике

Non-Interventional Post Marketing Surveillance Study of Neovasculgen® in Patients With Chronic Lower Limb Ischemia (NVG-LIGHT)

This study is ongoing, but not recruiting participants.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02369809

Sponsor:

Human Stem Cell Institute, Russia

First received: February 17, 2015

Last updated: NA

Information provided by (Responsible Party):

Human Stem Cell Institute, Russia

Last verified: February 2015

History: No changes posted

Full Text View

Tabular View

No Study Results Posted

Disclaimer

How to Read a Study Record

Purpose

Aim of the study is to gain more knowledge about efficacy and safety of **Neovasculgen®** in daily clinical practice and obtain information about the quality of life in patients treated with **Neovasculgen®**.

Condition	Intervention
Lower Limb Ischemia	Drug: Neovasculgen®

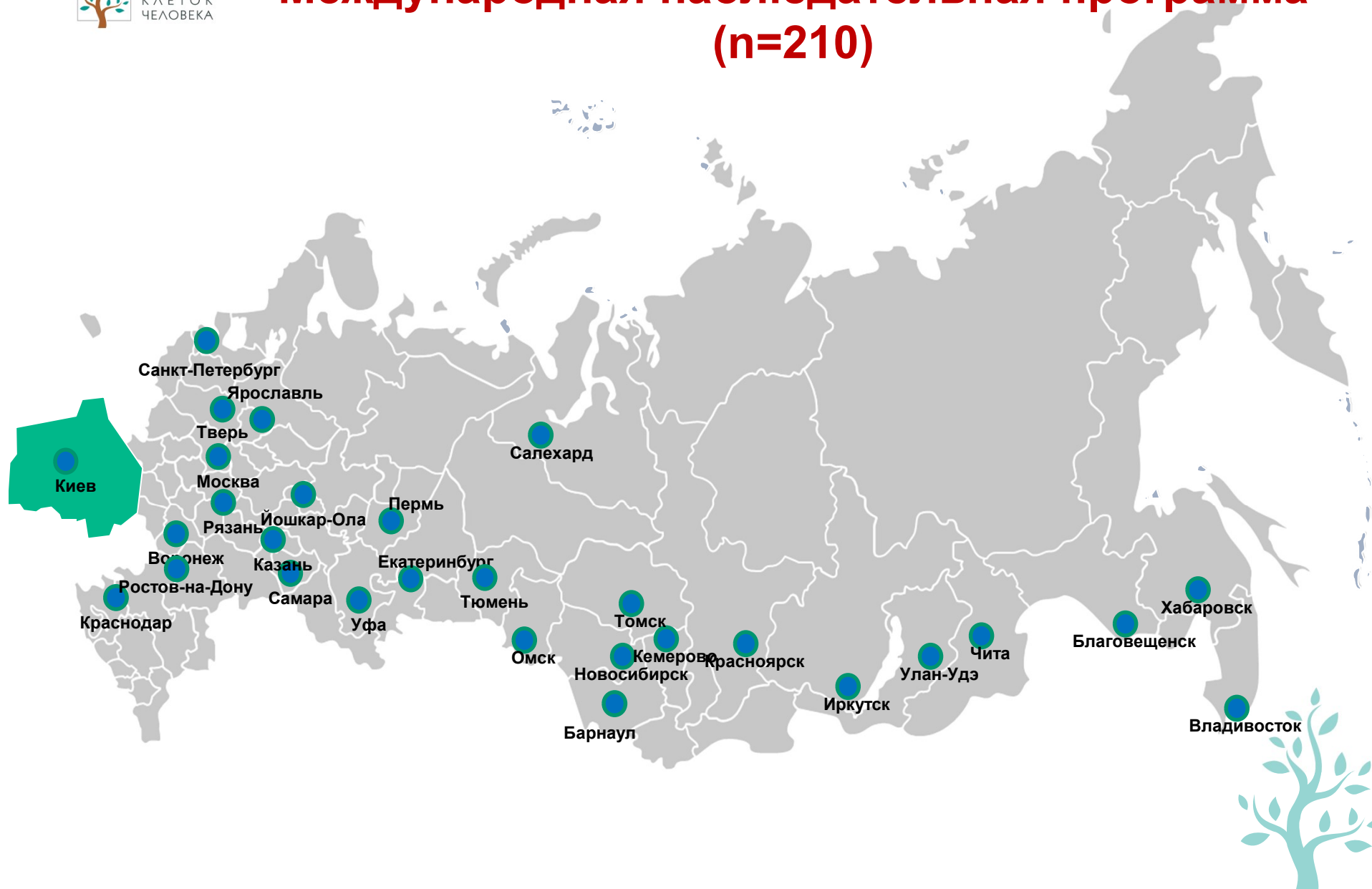
Study Type: Observational

Study Design: Observational Model: Case-Only

Time Perspective: Prospective

Official Title: Non-Interventional Post Marketing Surveillance Study to Evaluate Safety and Efficacy of **Neovasculgen®** in Patients With Stage IIA-III Chronic Lower Limb Ischemia (According to Pokrovsky-Fontaine Classification)

Международная наблюдательная программа (n=210)





ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

Международная наблюдательная программа оценки эффективности и безопасности (n=210)

Критерии включения

1. *Хроническая ишемия нижних конечностей II-III стадии по А.В. Покровскому – Фонтейну.*
2. *Невозможность выполнения реваскуляризирующей операции*

Критерии эффективности

1. *Дистанция безболевого ходьбы*
2. *Транскутанное напряжение кислорода*
3. *Лодыжечно-плечевой индекс*

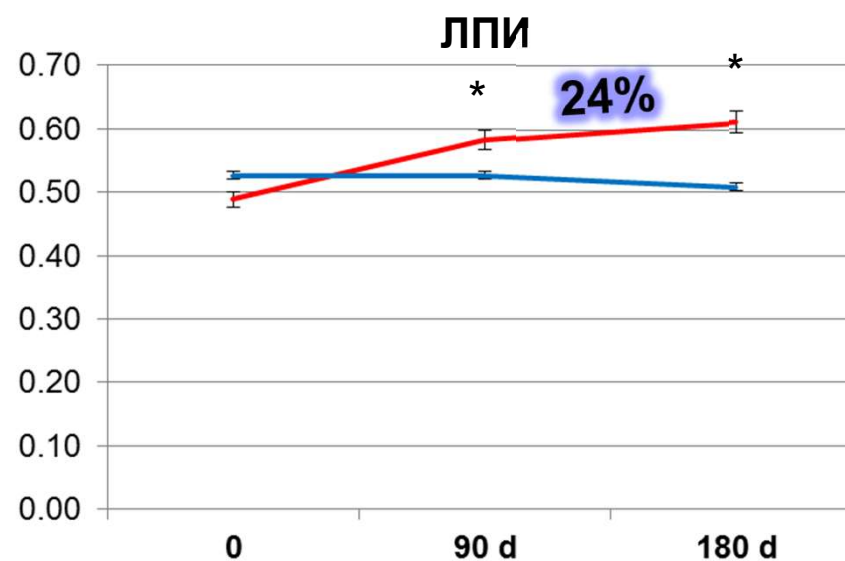
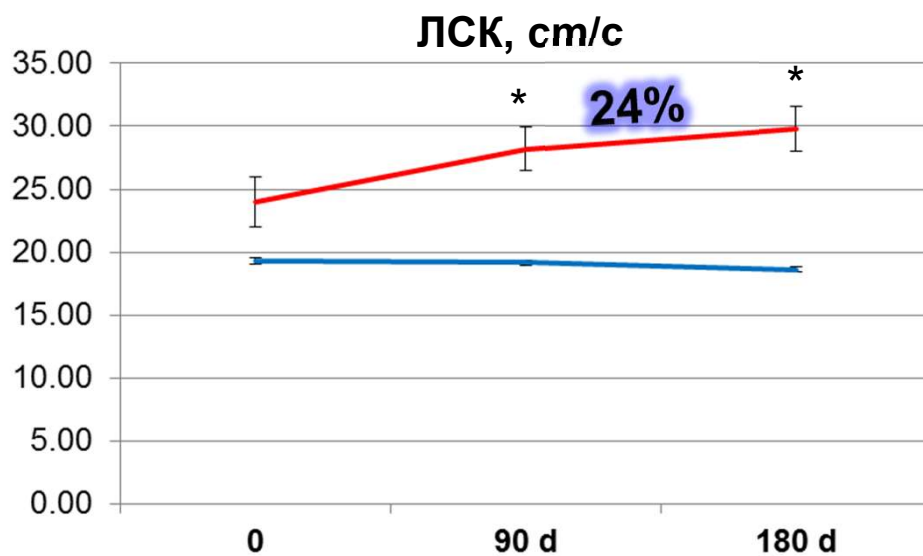
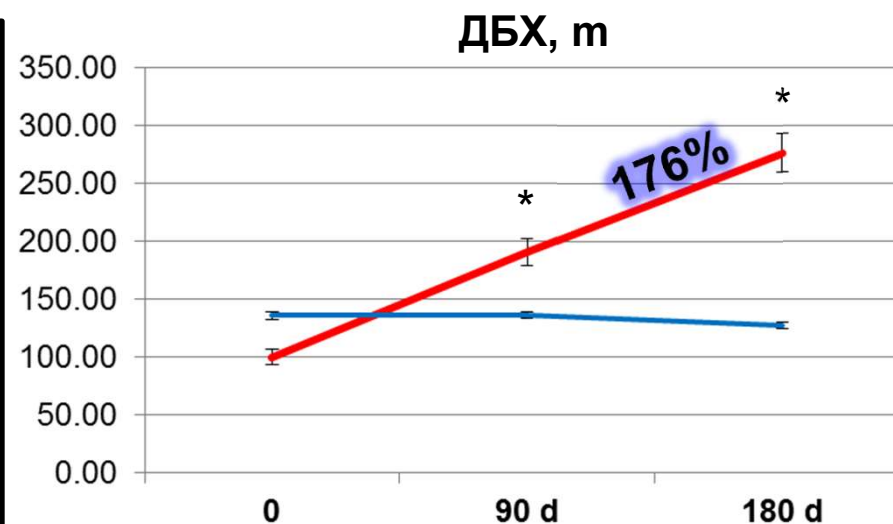


Результаты

Неоваскулген – безопасен и эффективен

Безопасность

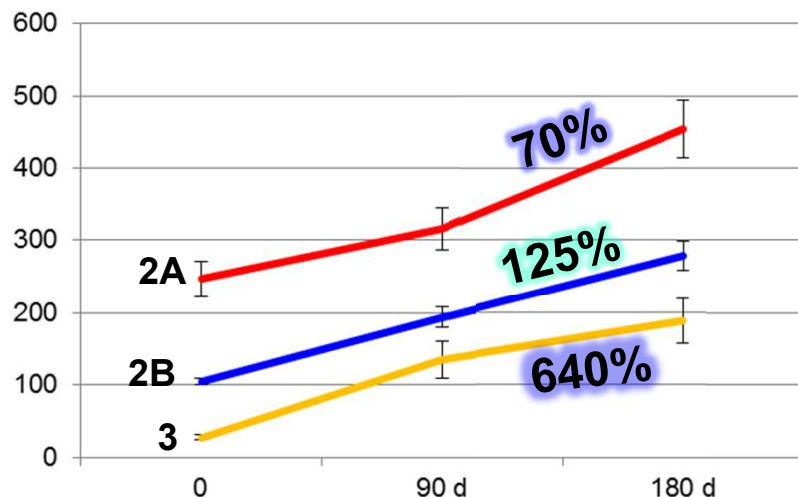
Параметр	рI-VEGF165 (n=150)	Контроль (n=60)
Ампутации	6 (4%)	2 (3%)
Инфаркт миокарда	1	1
Инсульт	1	0



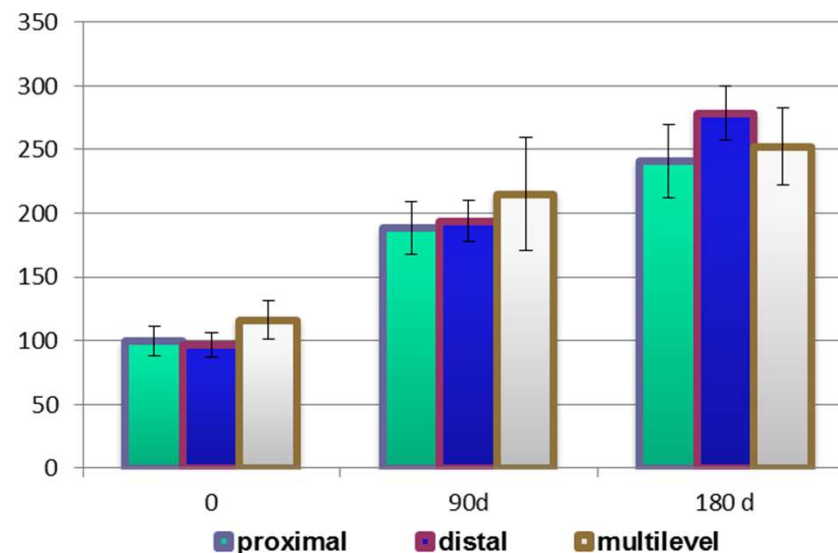
— рCMV-VEGF165 (n=150) — контроль (n=60)

Дистанция безболезненной ходьбы в клинической группе рСМV-VEGF165 (n=150)

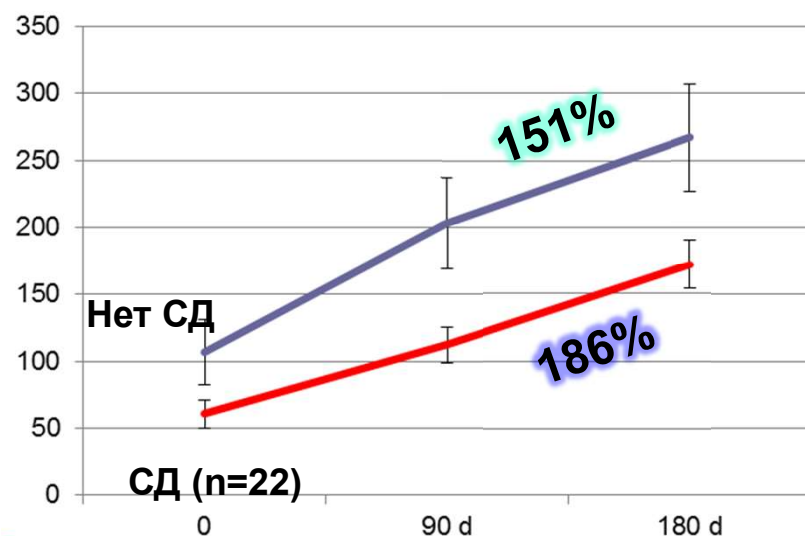
В зависимости от стадии заболевания



В зависимости от уровня окклюзии



В зависимости от наличия СД



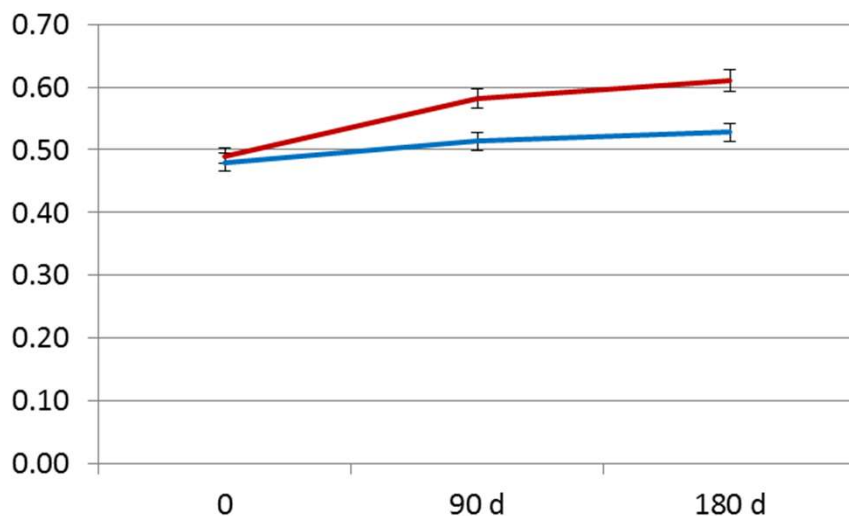
Выводы: ВІВІДІ:

1. Наибольший прирост ДБХ определяется при 3 стадии заболевания
2. В зависимости от уровня поражения наименьший прирост ДБХ отмечается у пациентов с многоэтажным поражением
3. Применение препарата Неоваскулген эффективно у пациентов с СД

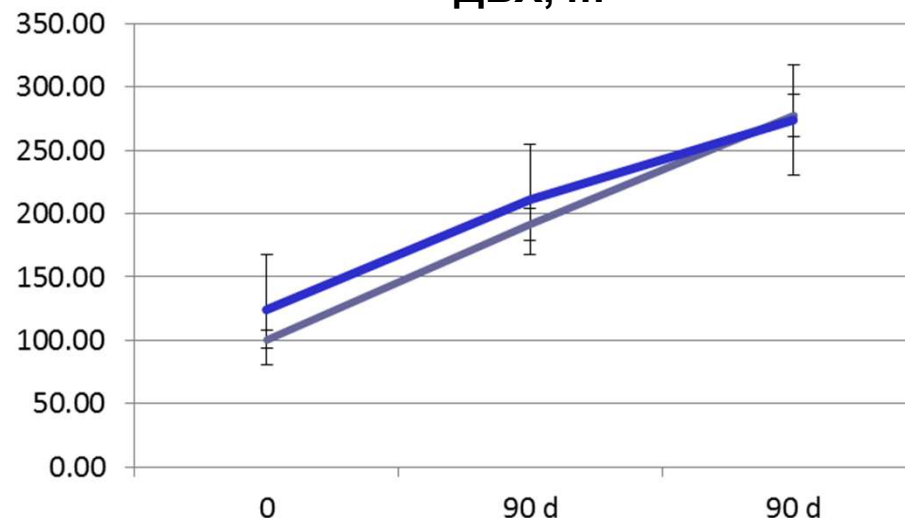
Сравнительная оценка результатов постмаркетингового исследования и регистрационного

Является ли применение Неоваскулгена столь же эффективным в клинической практике как было показано в регистрационном исследовании?

ЛПИ



ДБХ, m



Выводы:

Не было выявлено значимой разницы между результатами обоих исследований – применение НВГ в повседневной практике столь же эффективно как было показано в КИ

Морфологического исследование – увеличение количества сосудов

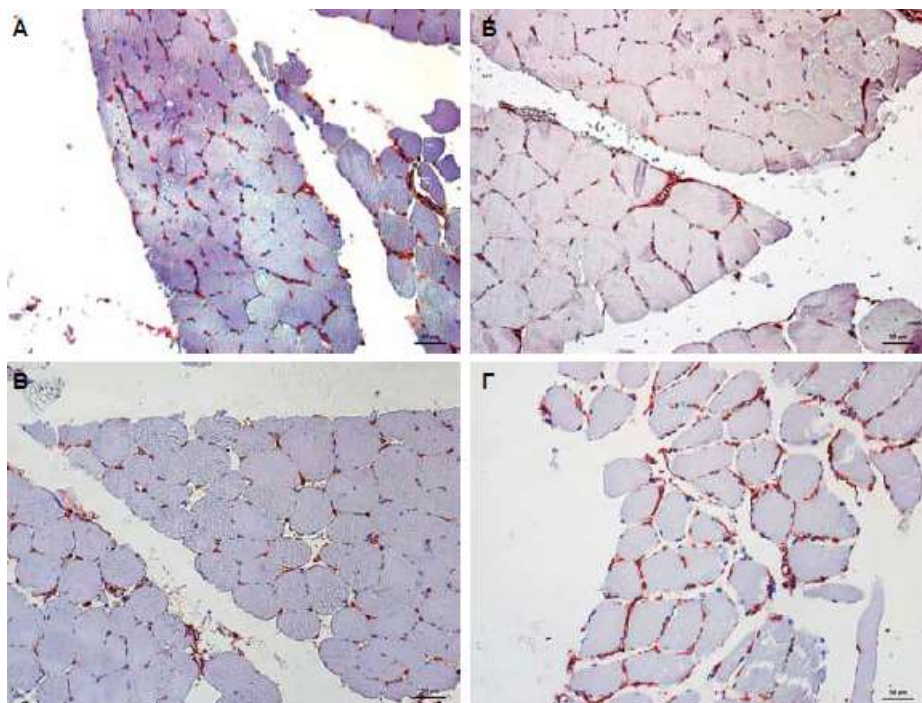


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34 (А, Б – 1 группа, В, Г – 2 группа):
А, В – скелетная мышечная ткань до терапии; Б, Г – через 3 мес. после терапии. Докраска: гематоксилин.
Ув. x200

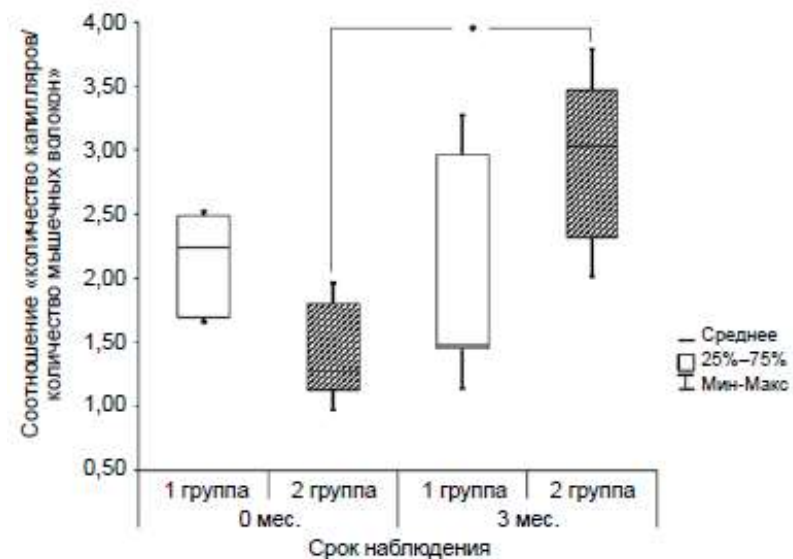


Рис. 1. Соотношение числа капилляров и числа мышечных волокон в биоптатах пациентов до терапии и через 3 мес. после терапии. Достоверное увеличение капиллярной плотности во 2 группе ($p < 0,05$)

Максимов, М.В. Плотников, А.П. Киясов, М.О. Мавликеев и др. “Патогистологическая оценка состояния скелетной мышцы после прямой генной терапии *vegf165* пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей” *Гены и Клетки*. - 2014. - Т.9, №3.



Национальные рекомендации и ЖНВЛП-2016

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АНГИОЛОГОВ И СОСУДИСТЫХ ХИРУРГОВ
АССОЦИАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ХИРУРГОВ РОССИИ
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО РЕНТГЕНОВАСКУЛЯРНЫХ ХИРУРГОВ
И ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ РАДИОЛОГОВ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ
АССОЦИАЦИЯ ФЛЕБОЛОГОВ РОССИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Москва, 2013 г.



ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 26 декабря 2015 г. № 2724-р

МОСКВА

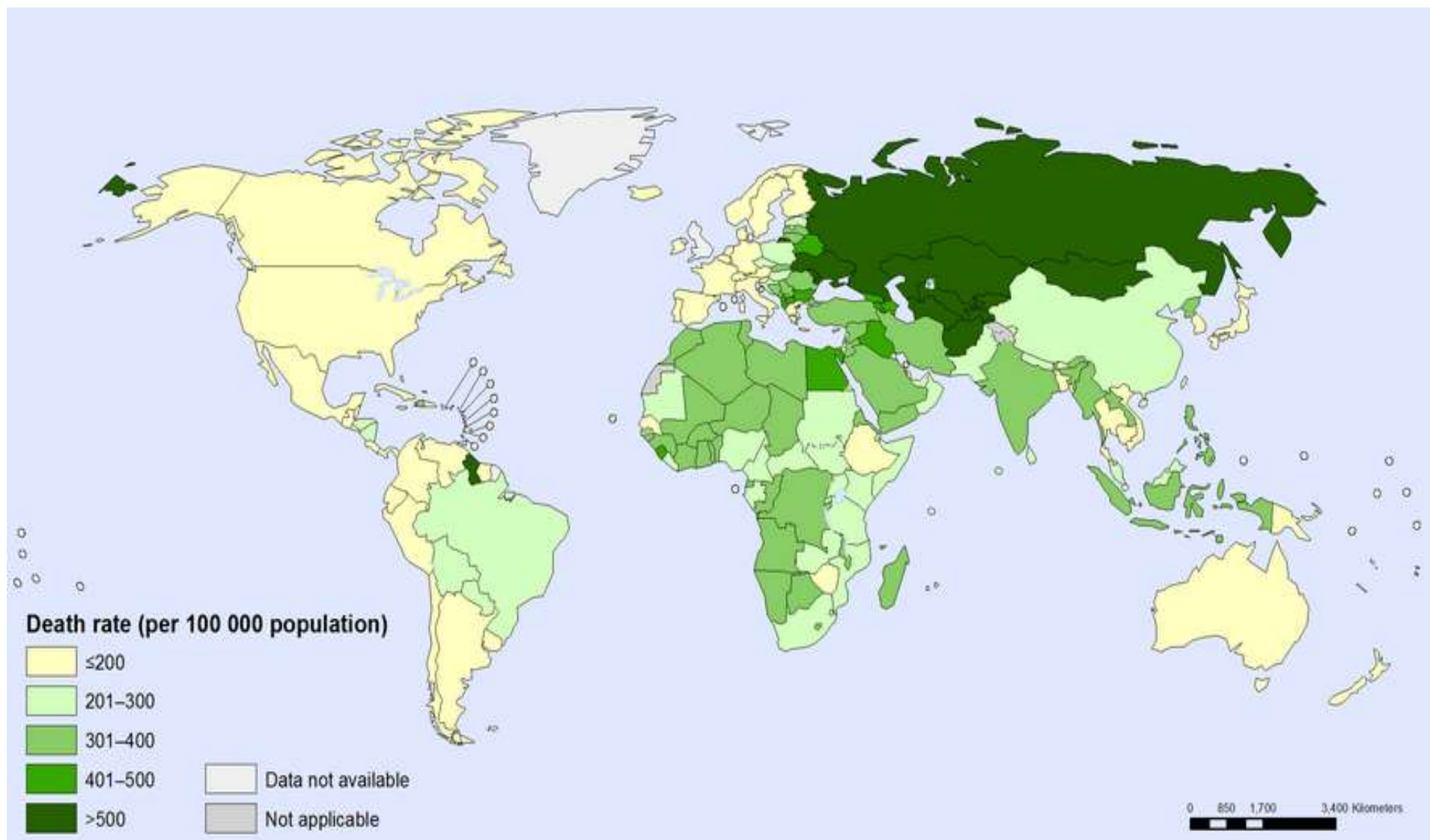
1. Утвердить:
 - перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год согласно приложению № 1;
 - перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, согласно приложению № 2;
 - перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, согласно приложению № 3;
 - минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, согласно приложению № 4.
2. Установить, что до 1 марта 2016 г. применяется перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р.
3. Признать утратившим силу распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 2782-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2015, № 3, ст. 597).



Генная терапия в лечении ишемической болезни сердца



Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний *



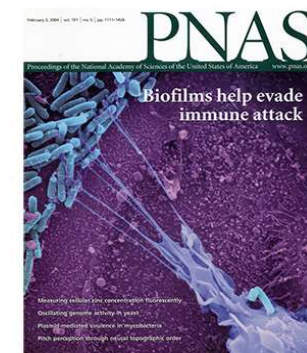
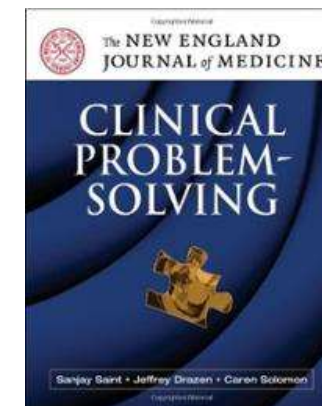
* - по данным Всемирной организации здравоохранения, 2012

Регенеративный потенциал миокарда

- *Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Румянцев П.П., 1982*

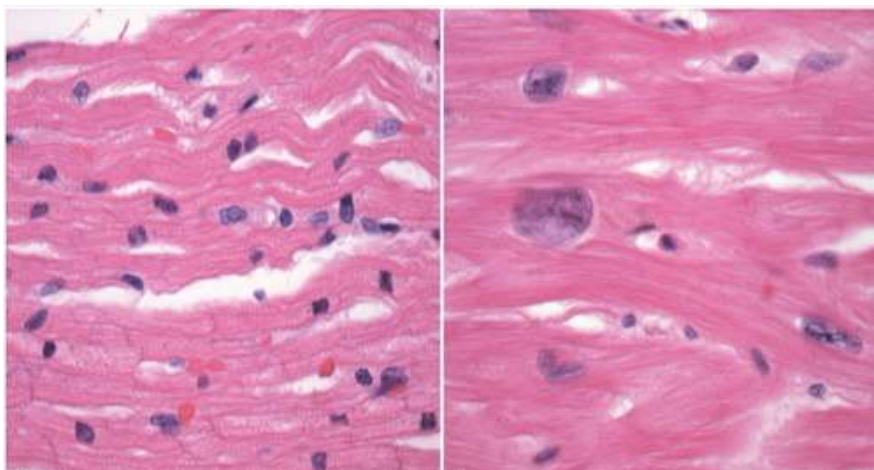
- *Chimerism of the transplanted heart. Federico Quaini, Konrad Urbanek, Antonio Beltram et al. 2002*

- *Cardiac stem cells delivered intravascularly transverse the vessel barrier, regenerate infarcted myocardium, and improve cardiac function. Buddhadeb Dawn, Adam Stein, Konrad Urbanek et al. 2005*



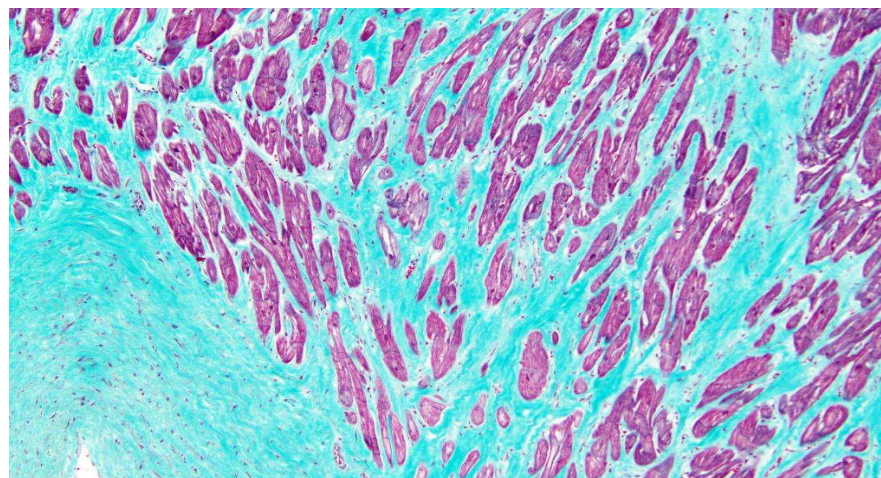
Механизмы сохранения функции

1. Гипертрофия кардиомиоцитов (внутриклеточная регенерация)



Поперечный срез миокарда. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$

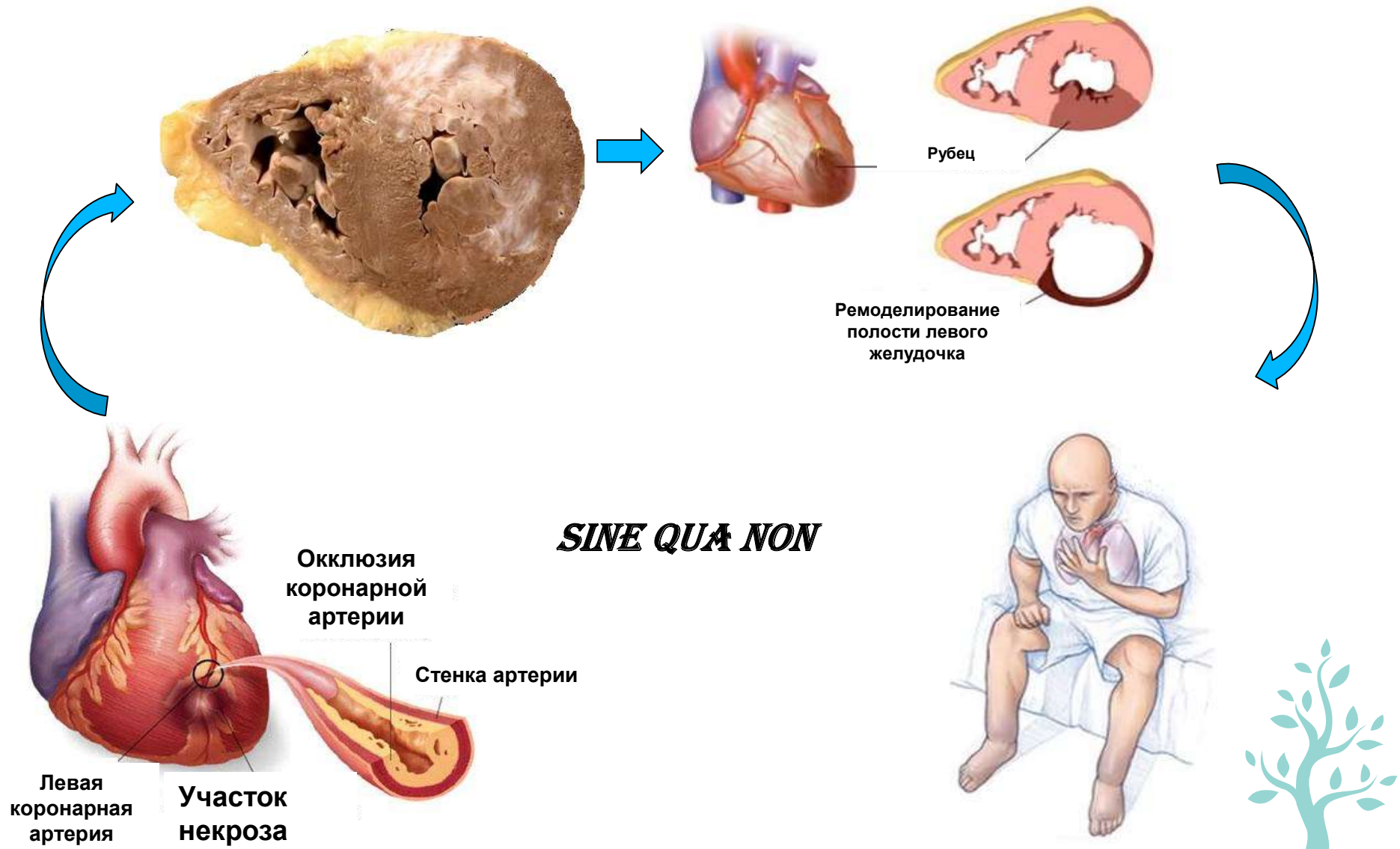
2. Формирование соединительнотканного рубца (субституция)



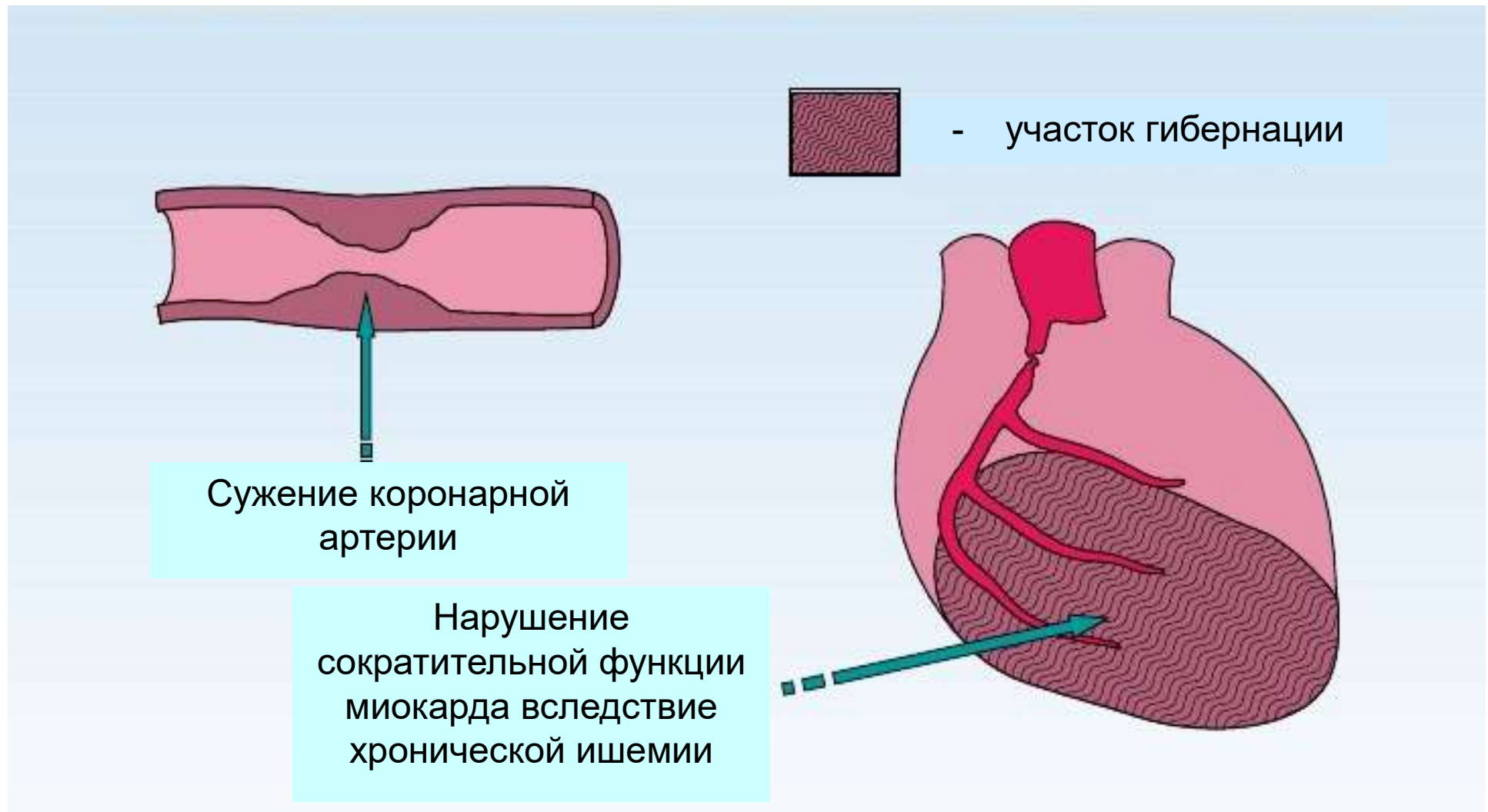
Поперечный срез миокарда. Окраска: трихром по Массону. Ув. $\times 40$



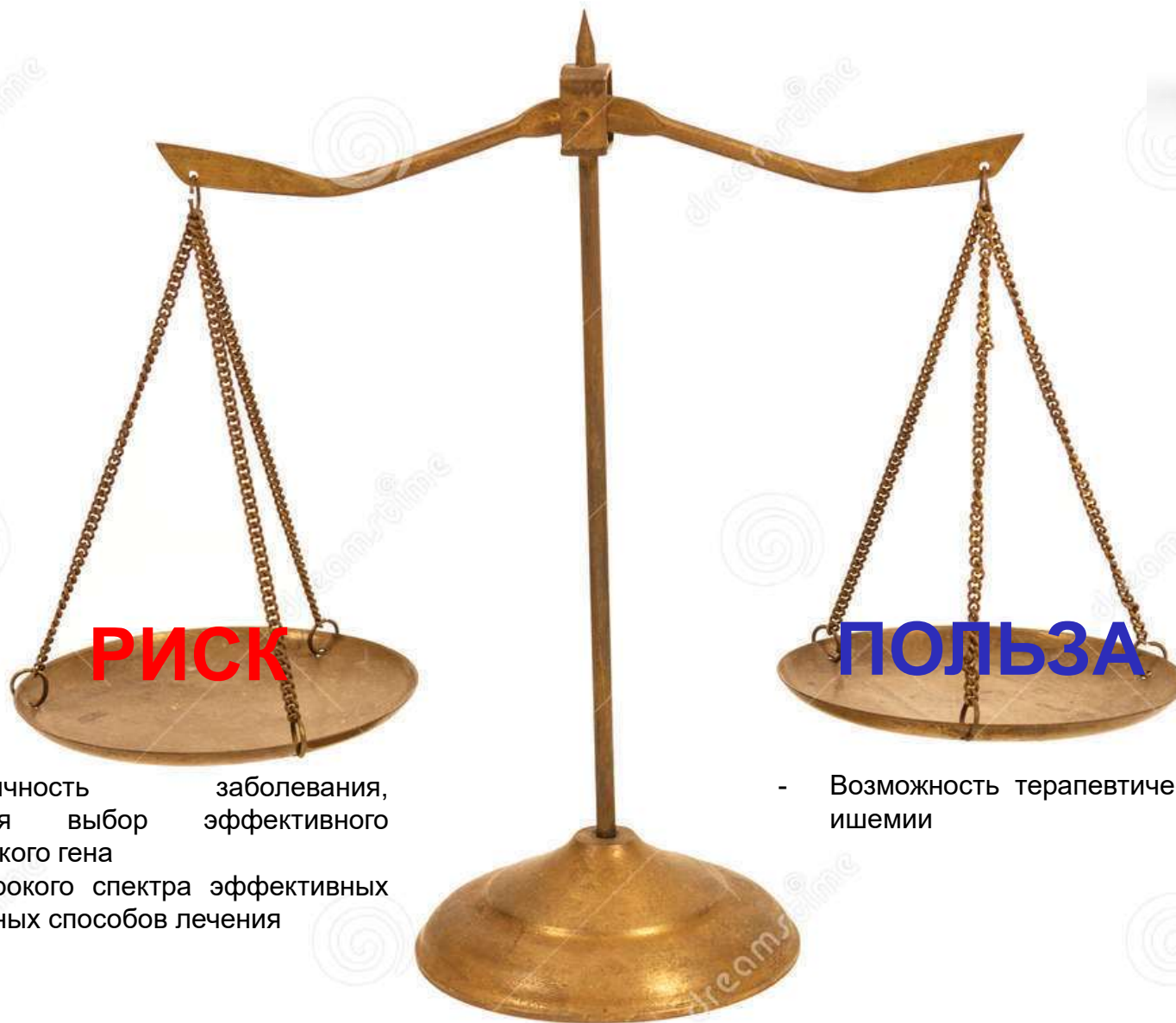
Последствия ишемии миокарда



Последствия ишемии миокарда



Генная терапия ишемической болезни сердца



- Полиэтиологичность заболевания, затрудняющая выбор эффективного терапевтического гена
- Наличие широкого спектра эффективных миниинвазивных способов лечения

- Возможность терапевтической коррекции ишемии

В России

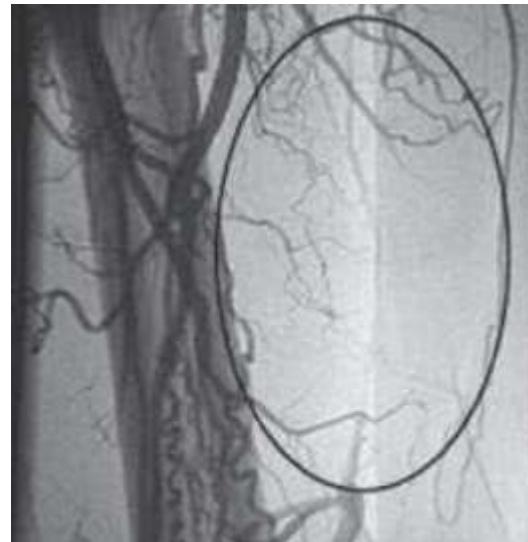


**Лео Антонович
Бокерия**



**Динамика показателей гемореологии у пациентов
с хронической ишемией нижних конечностей
в результате стимуляции ангиогенеза**

Л.А. Бокерия, М.В. Еремеева, Н.Н. Самсонова, В.С. Аракелян, О.А. Демидова



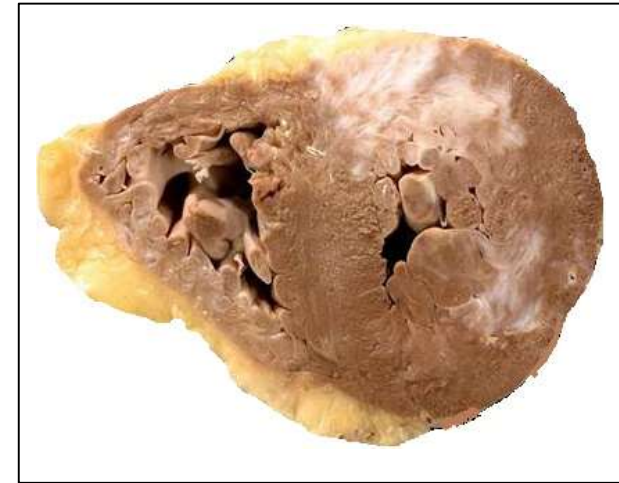
Применение генной терапии



Ишемическая болезнь сердца

Цель:

- предотвратить прогрессирование ишемии и обеспечить восстановление перфузии



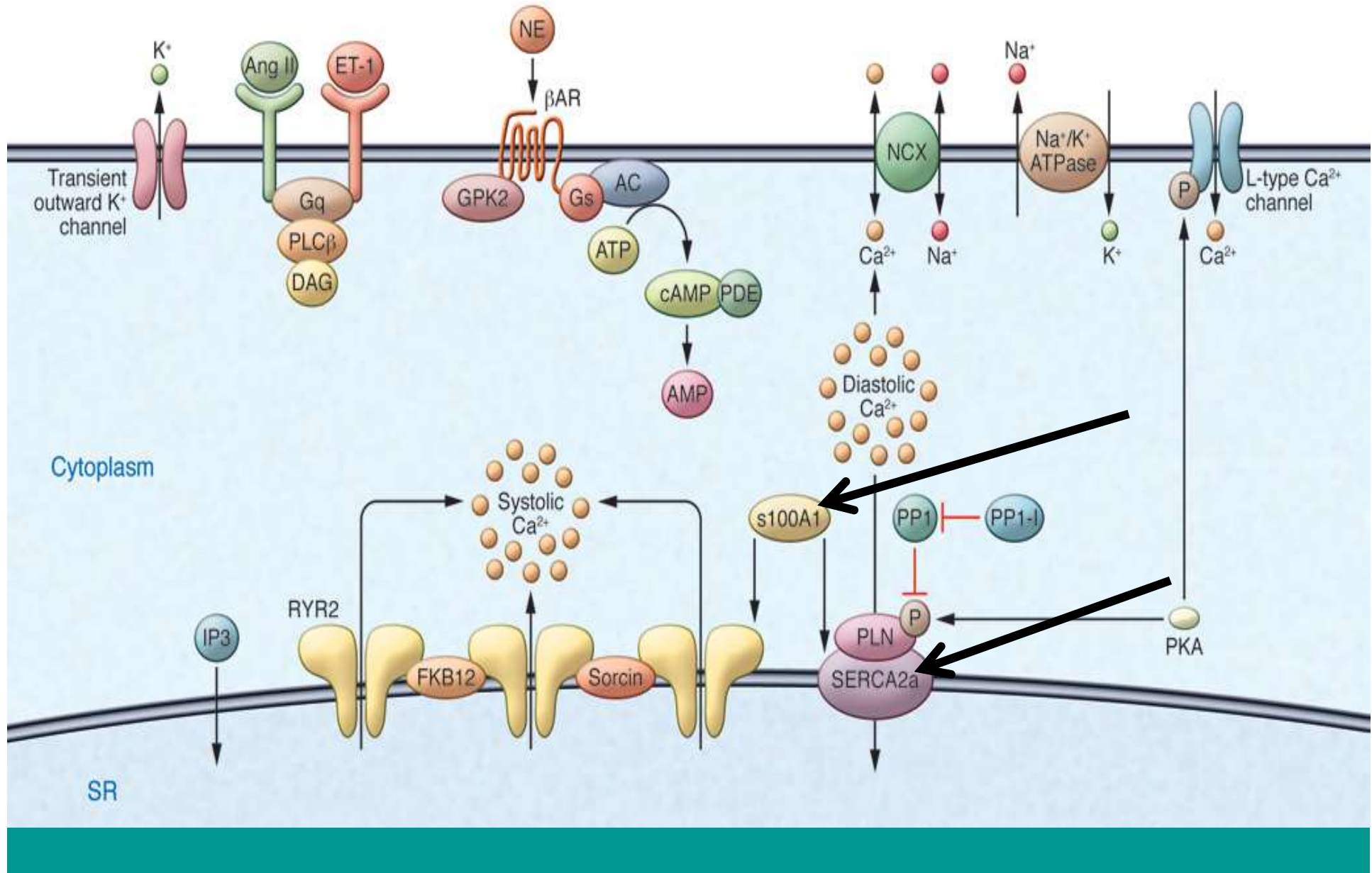
*Острый инфаркт миокарда
и хроническая сердечная
недостаточность*

Цель:

- обеспечить сохранение
максимально возможного количества
живых кардиомиоцитов
- сохранение сократительной функции



Таргеты для генной терапии



Способы введения

Инвазивные

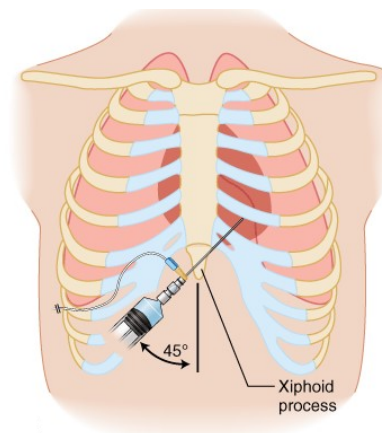


мини-торакотомия



торакотомия

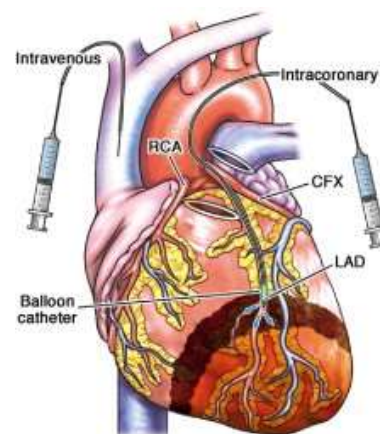
Минимально инвазивные



перикардiallyно



интраартериально



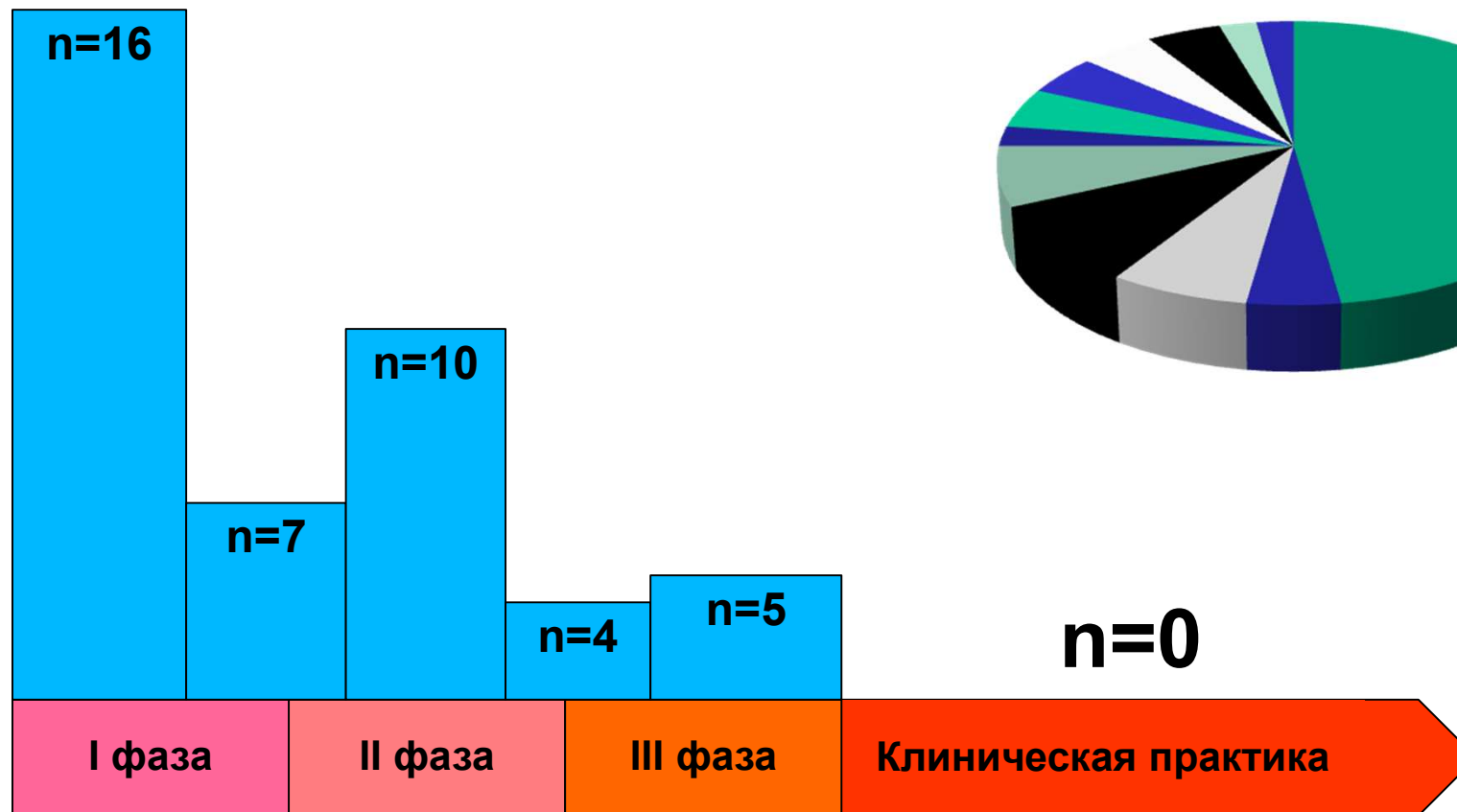
интракоронарно



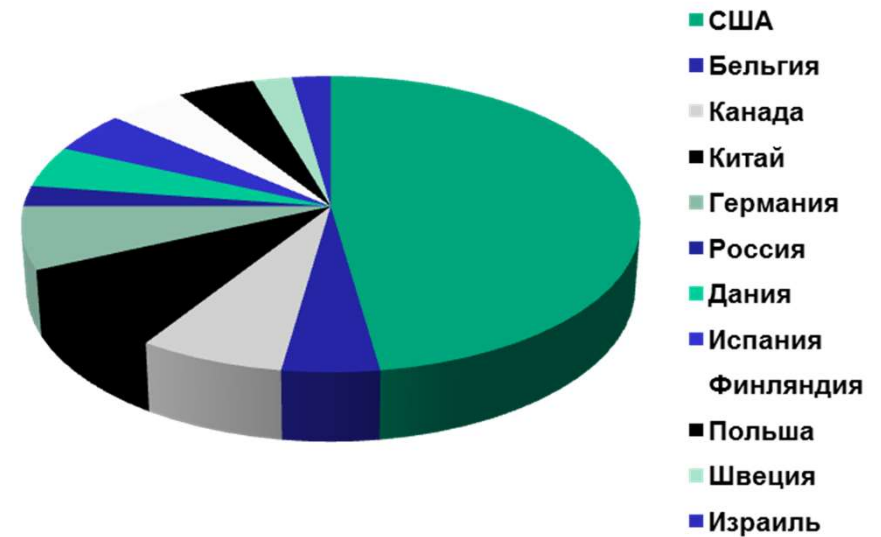
NOGA-XP



Доступность генной терапии при ИБС Клинические исследования (n=40)



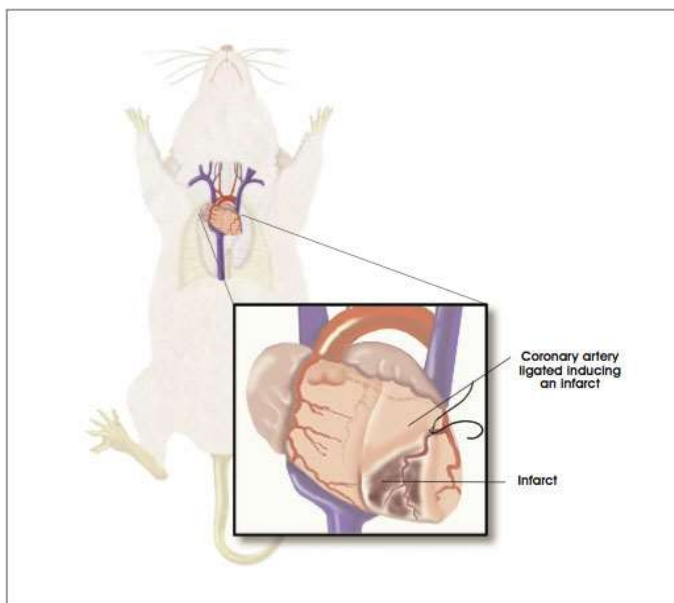
Распределение по странам



Цель

Оценить морфофункциональные изменения тканей сердца на фоне индукции ангиогенеза в модели инфаркта миокарда

Материалы и методы



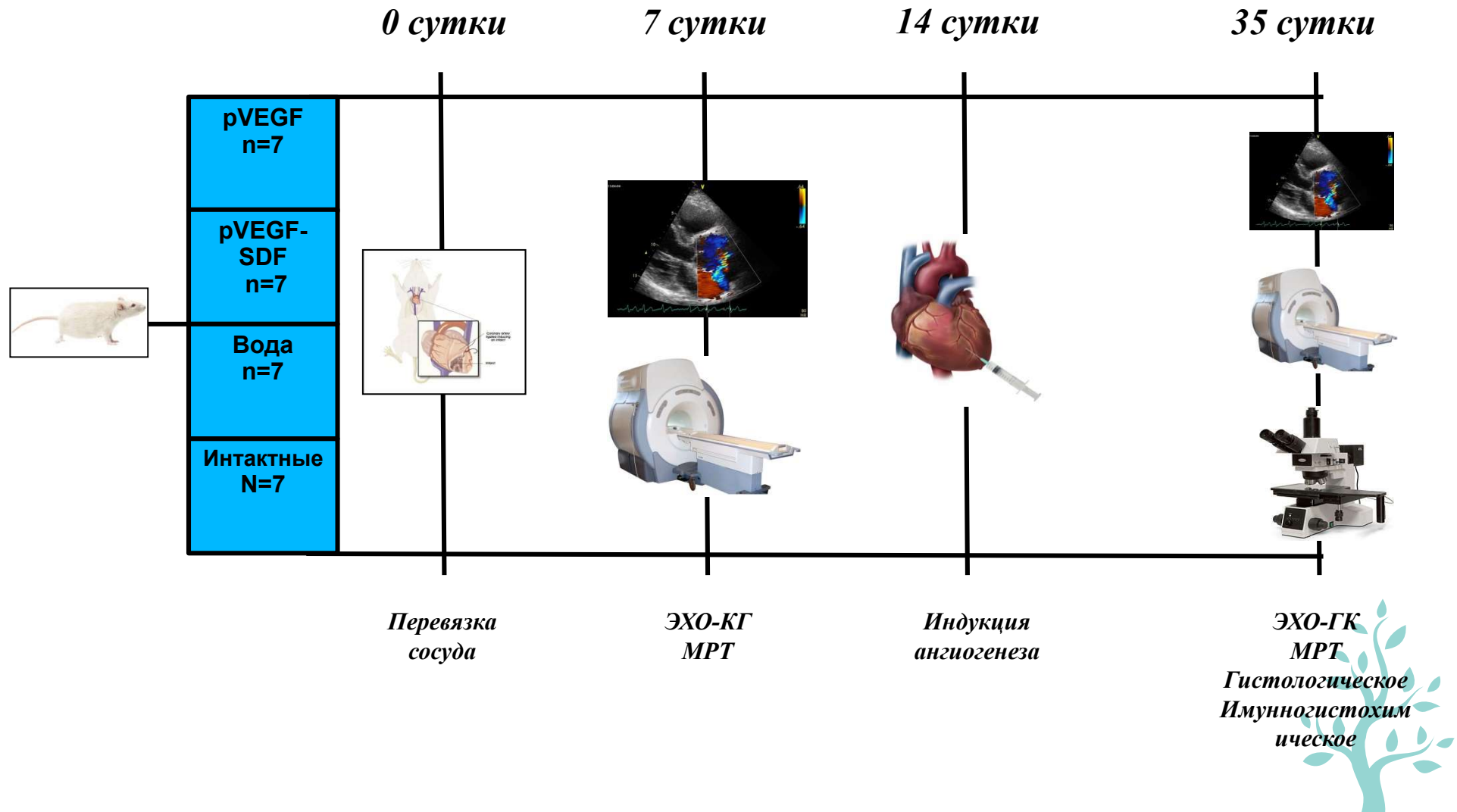
Крысы линии Спрэг-Доули
(n=28)

Стандартизованная модель ИМ:

- перевязка проксимального отдела левой коронарной артерии



Дизайн исследования



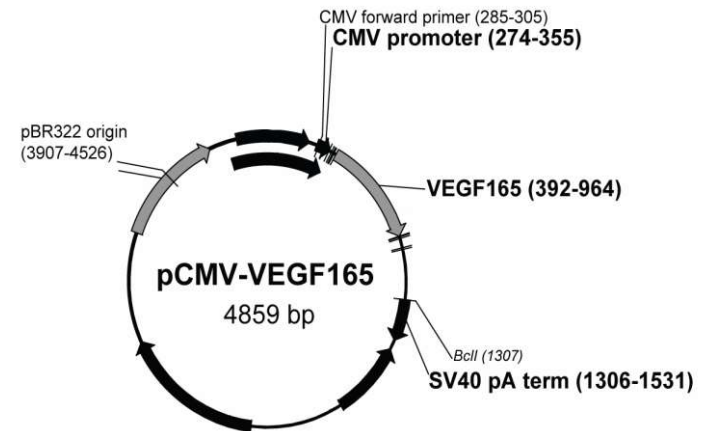
Материалы и методы

Группы животных:

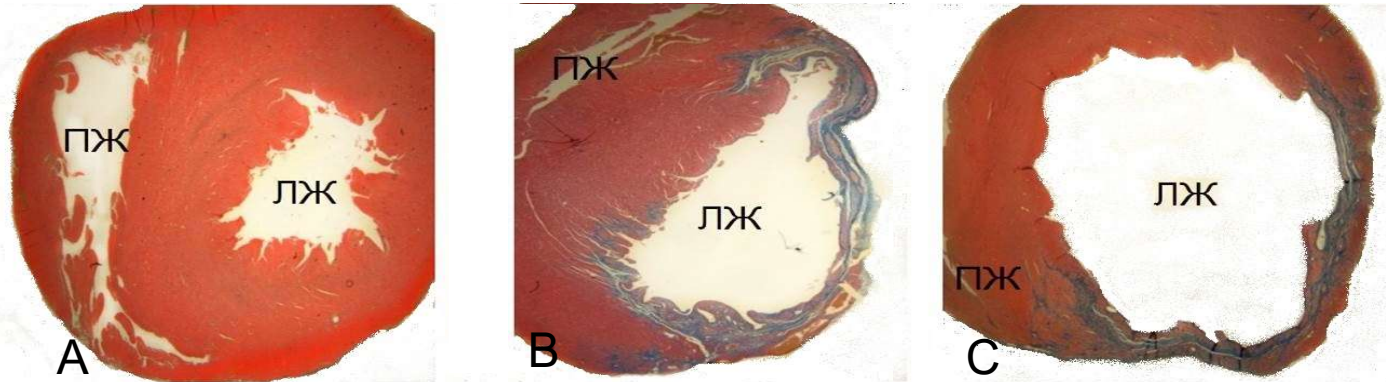
- **Исследуемая группа №1** (n=7) – **через 14 суток** после создания модели ИМ осуществлялось введение 200 мкг pVEGF165 в зону инфаркта
- **Исследуемая группа №2** (n=7) – **через 14 суток** после создания модели ИМ осуществлялось введение 200 мкг pVEGF165-SDF в зону инфаркта
- **H₂O** (n=7) – **через 14 суток** после создания модели ИМ осуществлялось введение воды для инъекций
- **Интактные животные** (n=7)

Критерии сравнения:

- Показатели трансторакальной эхокардиографии
- Показатели МРТ миокарда
- Показатели гистологических и иммуногистохимических методов исследования

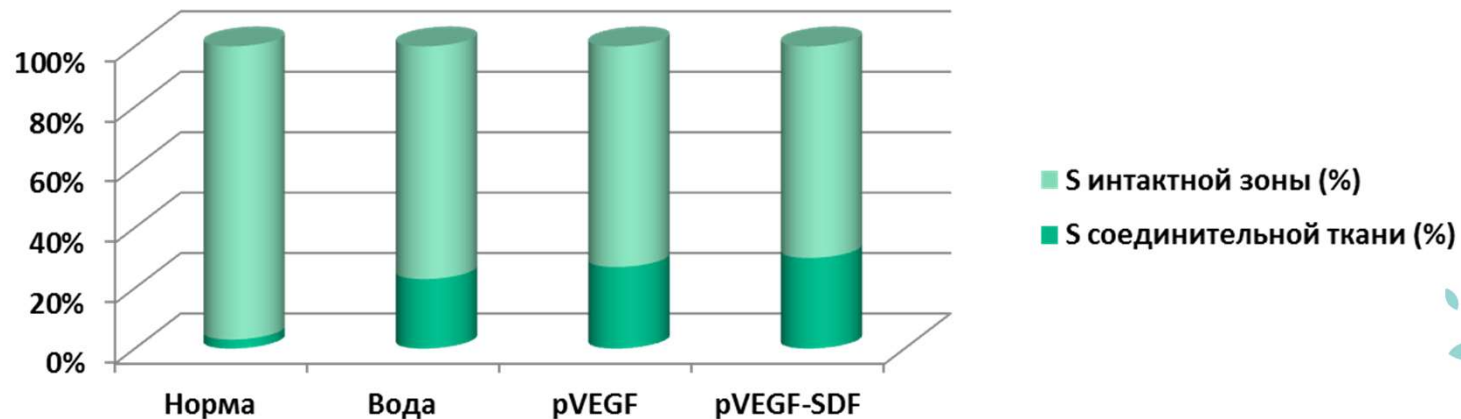


Оценка объёма постинфарктного рубца

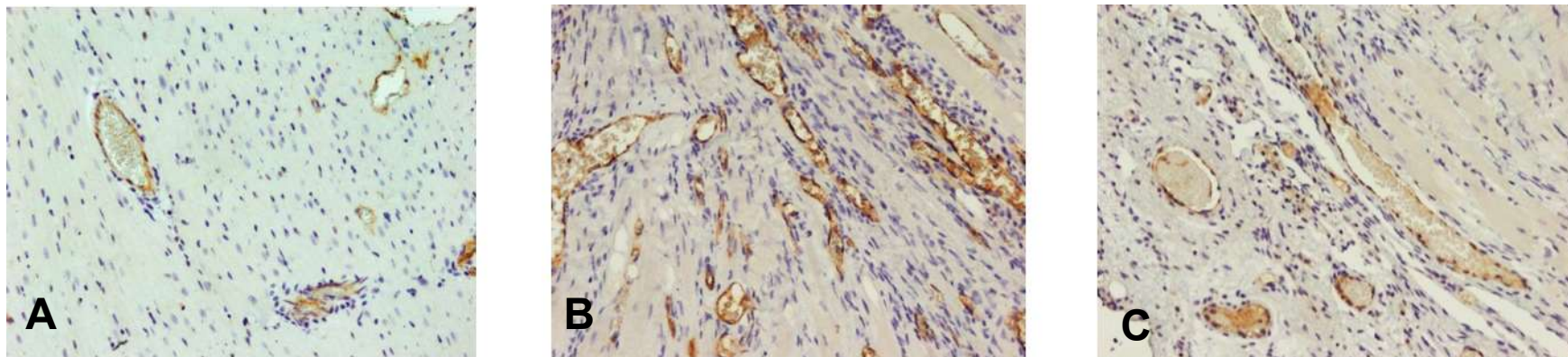


Поперечный срез миокарда: А – интактное животное; В – H₂O; С – pVEGF. Окраска: трихром по Массону. Ув. ×4

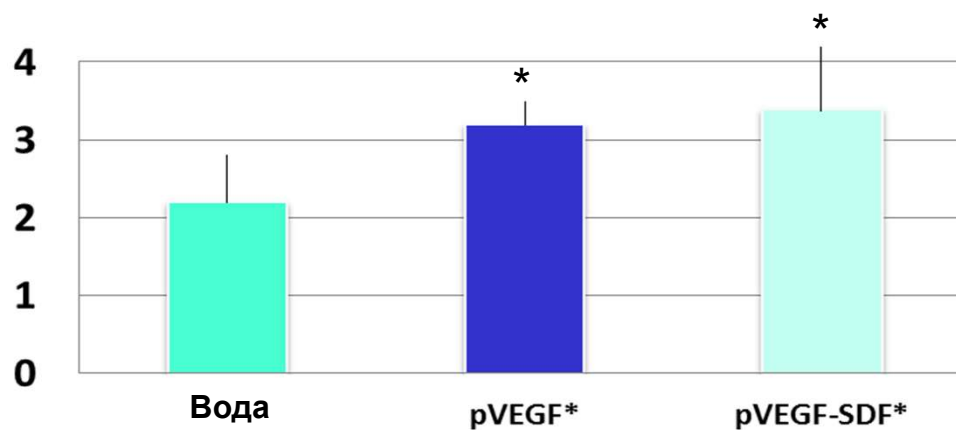
Отношение объёма соединительной ткани к объёму левого желудочка



Оценка плотности сосудов микроциркуляторного русла



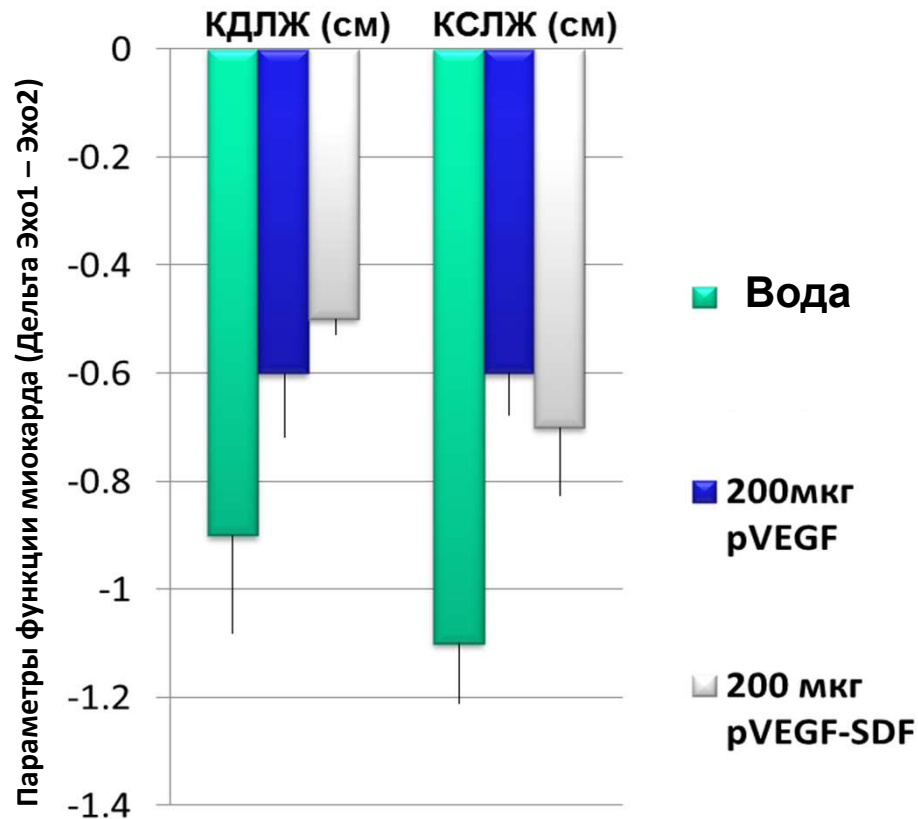
Строение перирубцовой (периинфарктной) зоны миокарда: А – интактное животное; В – вода; С – pVEGF-SDF. Иммуногистохимическая реакция с антителами к фактору фон Виллибранта. Ув. $\times 200$



* - Достоверное увеличение плотности капилляров в периинфарктной зоне ($p < 0,05$)

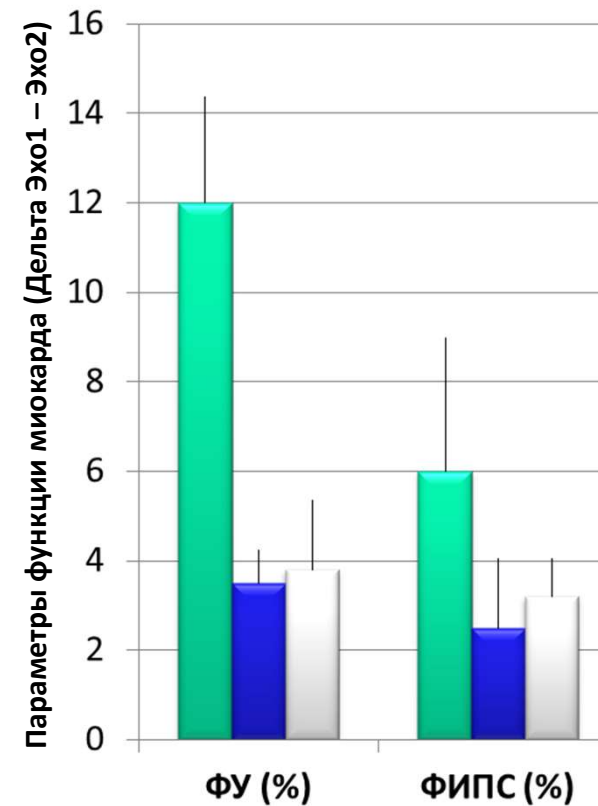


Трансторакальная эхокардиография (35 сутки после индукции ангиогенеза)

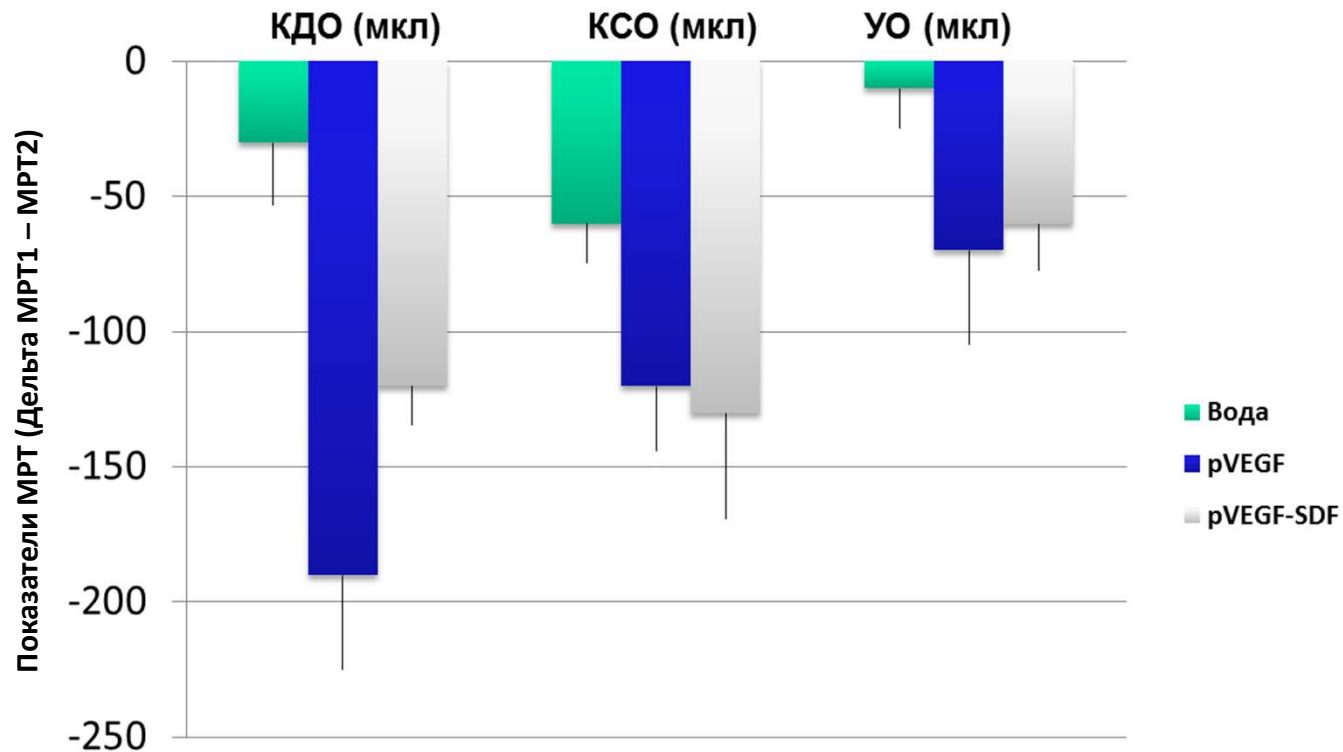


КДЛЖ (см) – конечный диастолический диаметр правого желудочка;

КСЛЖ (см) – конечный систолический диаметр левого желудочка.



MPT сердца (35 сутки после индукции ангиогенеза)



**КДО (мкл) – конечный диастолический объём;
КСО (мкл) – конечный систолический объём;
УО (мкл) – ударный объём**



Генная терапия в лечении синдрома диабетической СТОПЫ

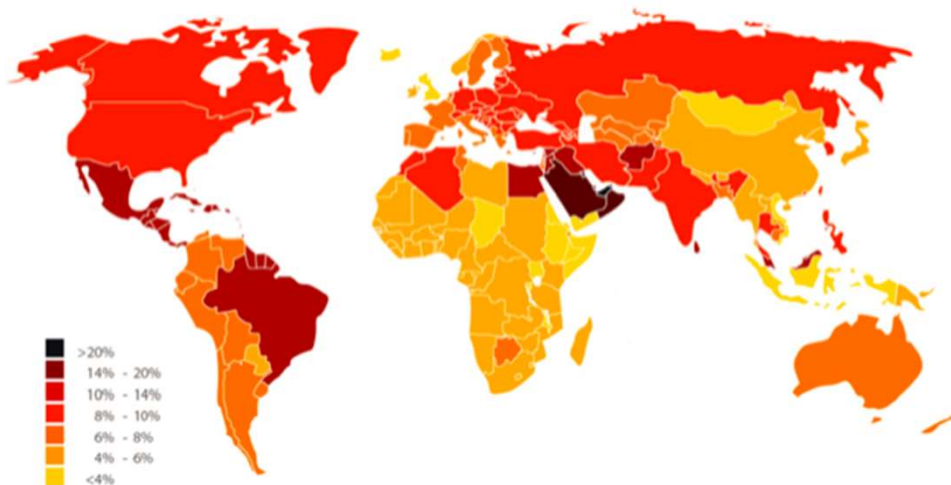


Синдром диабетической стопы

- Наиболее частая причина нетравматической ампутации стопы
- Развивается у 15% больных СД
- 15-20% больным СДС не может быть выполнена реваскуляризация

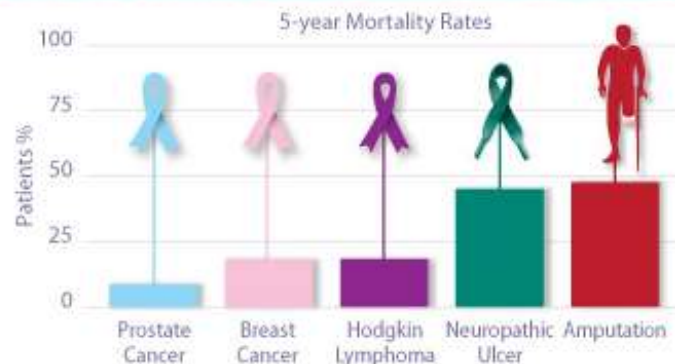


Prevalence estimates of diabetes, 2025 **>300 million diabetics worldwide**



SOURCE: DIABETES ATLAS THIRD EDITION, © INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006

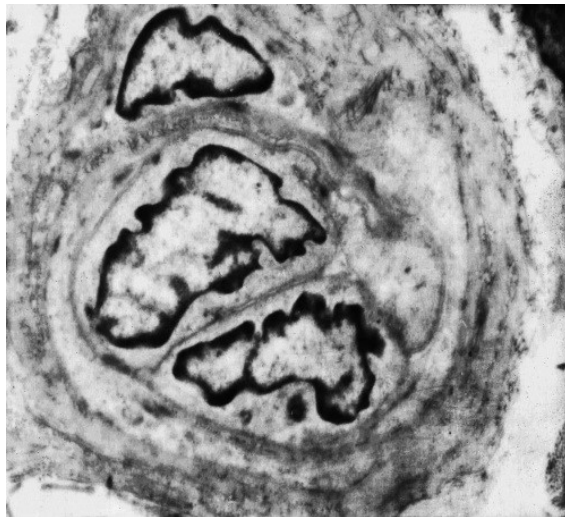
Deaths from DFU or DFU related amputation
equal or exceed deaths from prostate cancer, breast cancer,
and Hodgkin lymphoma combined¹⁴



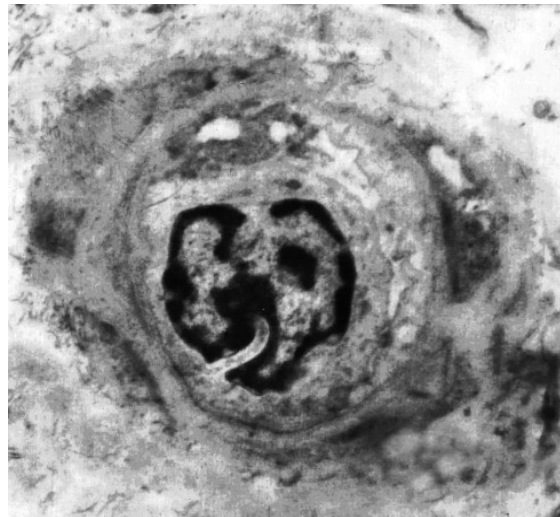
Every 30 seconds a leg is lost to diabetes somewhere in the world¹⁵
Adapted from Armstrong DG et al. *Int Wound J.* 2007;7 (7):286-287.

Патогистологические изменения при СДС

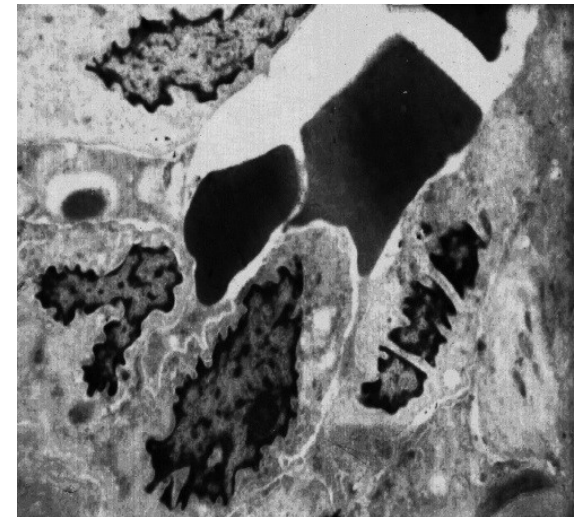
Поражение сосудов микроциркуляторного русла



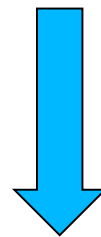
**Гиперплазия эндотелия и
окклюзия просвета**



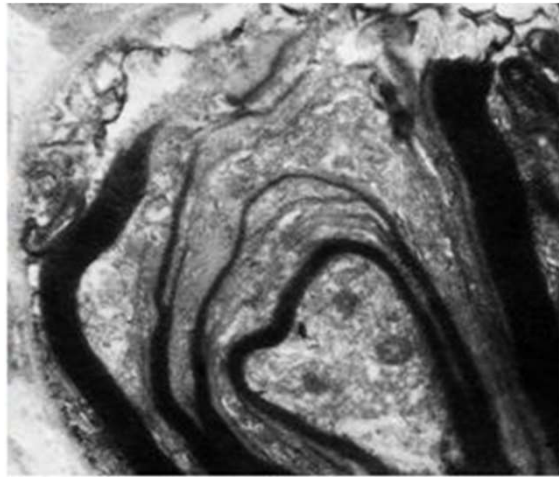
**Утолщение базальной
мембраны**



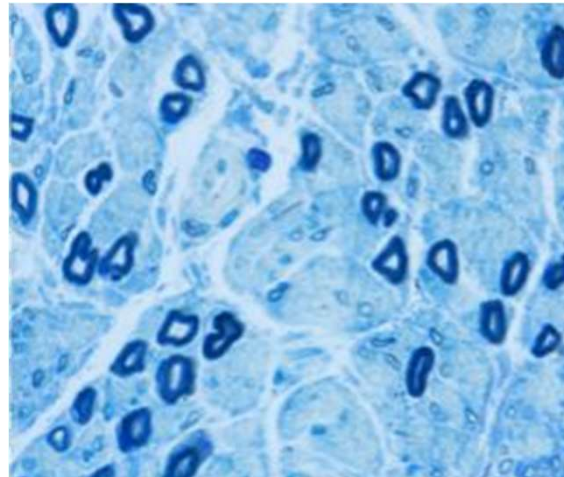
Гиперплазия эндотелия



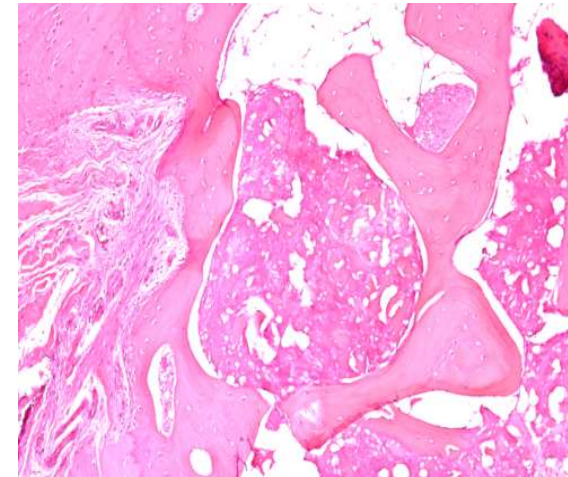
Патогистологические изменения при СДС



**Массивная
демиелинизация**



**Снижение количества
аксонов**



Некроз кости

**Гипотеза: восстановление перфузии посредством
генной индукции ангиогенеза позволит улучшить
заживления ран**



НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТЕРАПИИ

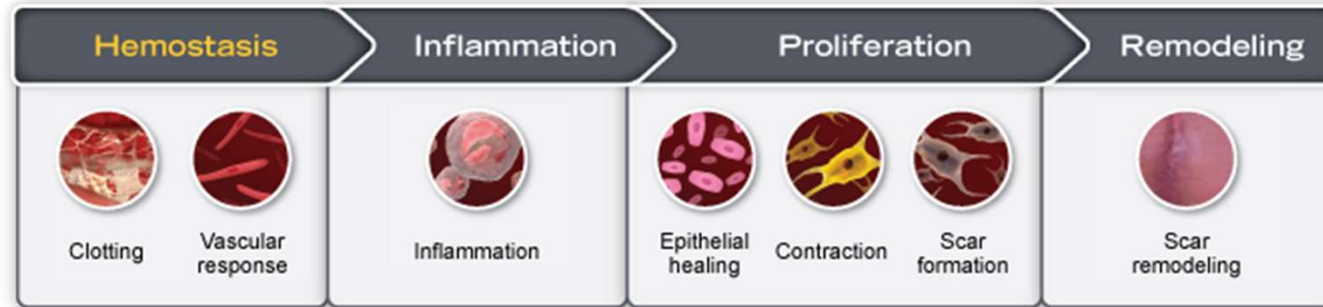
Постгеномные технологии
(белковые молекулы)

Клеточные технологии

Генные технологии



Постгеномные технологии Рекомбинантные факторы роста



PDGF играет важную роль во всех стадиях заживления раневого дефекта



“Регранекс” гель

- Тромбоцитарный фактор роста (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)



1997 год





ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

Применение рекомбинантных факторов роста



Эберпрот-П

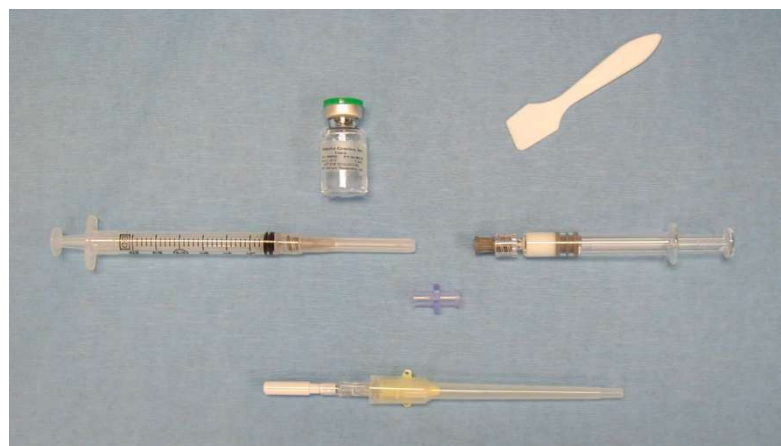
- Эпидермальный фактор
роста (Epidermal Growth
Factor - EGF)

Разрешён уже в 20 странах, включая Россию



Генная терапия (местная)

Единственный предшественник препарата сегодня
GAM501 (закончена 2b фаза)
(Ad5PDGF-B + коллагеновый гель)

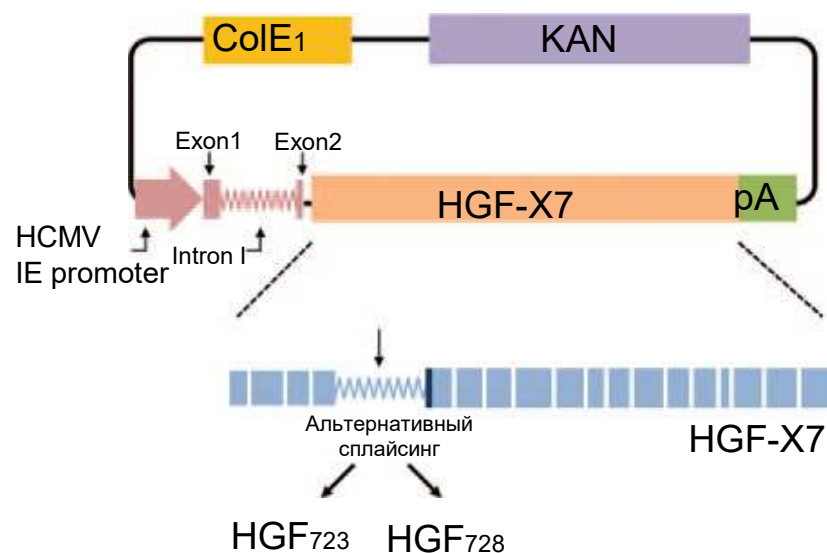


Результат: количество заживших язвенных дефектов за 12 недель больше на **17%**

Генная терапия

диабетической дистальной периферической нейропатии (плазмиды)

VM202 (ViroMed) – ½ фаза завершена



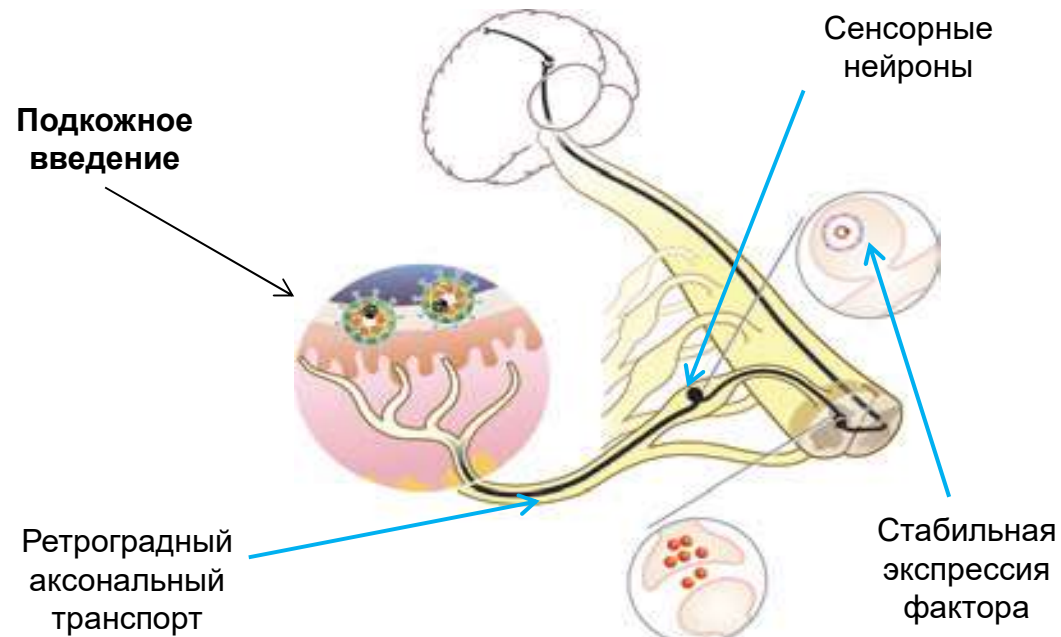
**Запущена 2 фаза исследования на 100
пациентах с болевой формой нейропатии**



Генная терапия

диабетической дистальной периферической нейропатии (вирусные векторы)

Вирус простого герпеса
(Herpes Simplex Verus - HSV)



Преимущества использования HSV:

- 1) Нейротропность
- 2) Безопасность
- 3) Большой объем генома вируса герпеса

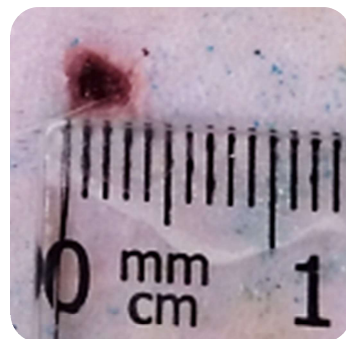


Доклинические исследования pCMV-VEGF165 (модель диабетической стопы)

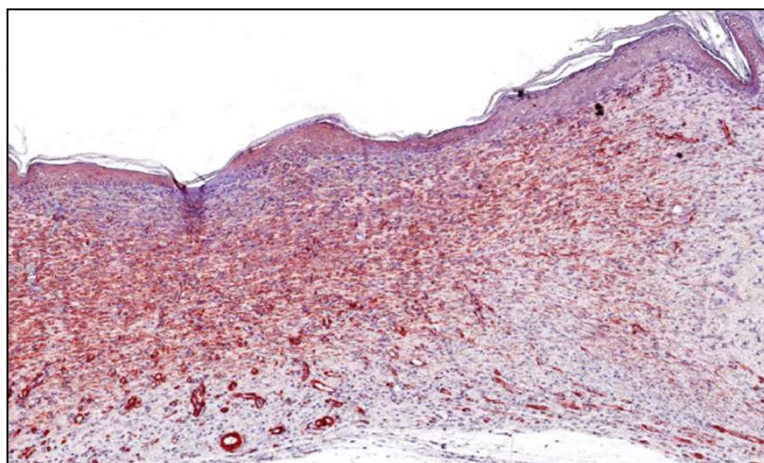
10 день после формирования дефекта



Группа контроля

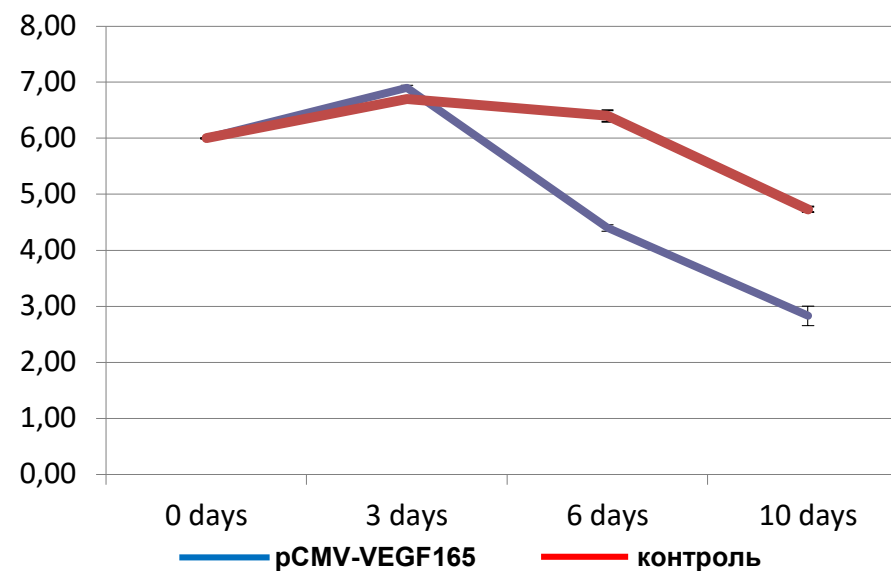


pCMV-VEGF165



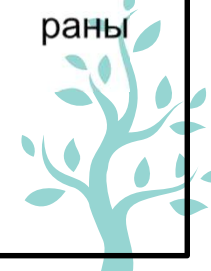
Увеличенное количество миофибробластов в грануляционной ткани

Продолжительность закрытия раны



Выводы: Выводи:

1. Введение pCMV-vegф165 обеспечивает сокращение сроков заживления раны посредством индукции ангиогенеза





Пилотное исследование (открытое, проспективное)

Safety and Efficacy Study of Neovasculgen (PI-VEGF165) Gene Therapy in Patients With Diabetic Foot

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified August 2015 by Human Stem Cell Institute, Russia

Sponsor:

Human Stem Cell Institute, Russia

Collaborators:

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov
Saint-Petersburg state hospital №14
Vidnoe District Hospital

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02538705

First received: August 30, 2015

Last updated: NA

Last verified: August 2015

History: No changes posted

Цель:

Оценка эффективности НВГ в лечении синдрома диабетической стопы

Критерии включения:

- пациенты с нейроишемической формой сдс
- язвенные дефекты 1-2 стадия по Вагнеру
- предшествующее существование пациентов по меньшей мере в течение 3 месяцев

Критерии исключения:

- деформации стопы
- остеомиелит
- инфекционные осложнения со стороны раны

Оценка безопасности:

1. побочные эффекты
2. серьезные побочные эффекты

Критерии эффективности:

Первичные критерии: площадь дефекта (см²)

Вторичные критерии:

1. ЛПИ
2. TcPo₂ мм рт ст
3. нейропатические шкалы – NSS, NDS, MICHIGAN NSI



Пилотное исследование эффективности у пациентов с синдромом диабетической стопы (n=35)

***Цель – получение предварительных данных о
возможности применения препарата при СДС***

Клинические центры



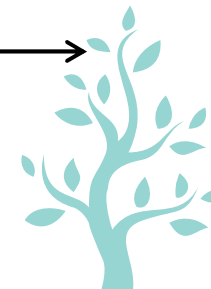
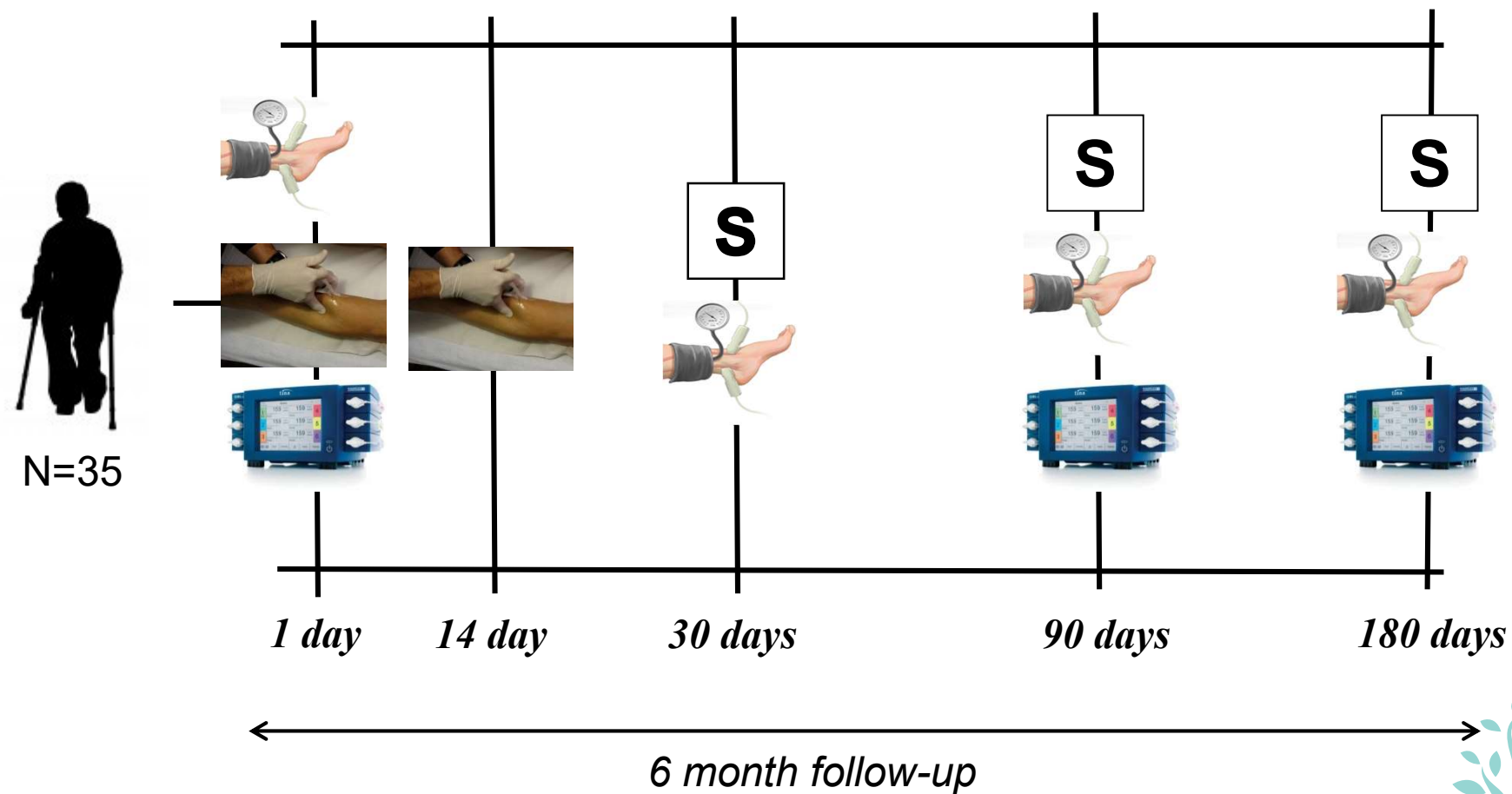
**Рязанский
медицинский
И.П. Павлова** **государственный
университет им.**



**ГБУЗ «Видновская районная
клиническая больница»**



Дизайн

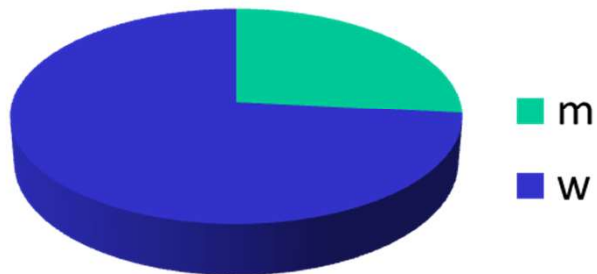


Результаты

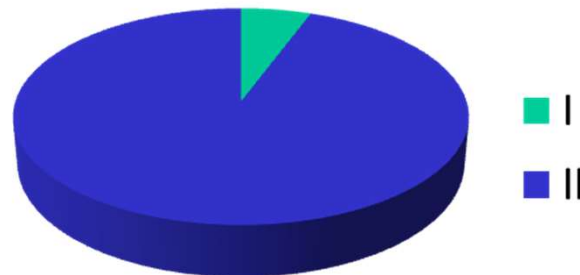
Исходные характеристики пациентов

Возраст (лет)	Продолжительность диабета (лет)	Время существования язвенного дефекта (месяцы)
62 ± 8	11.9 ± 3.9	4.5 ± 0.4

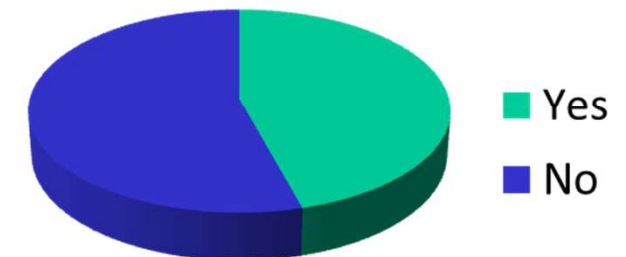
Пол



Тип диабета



Предшествующее оперативное лечение

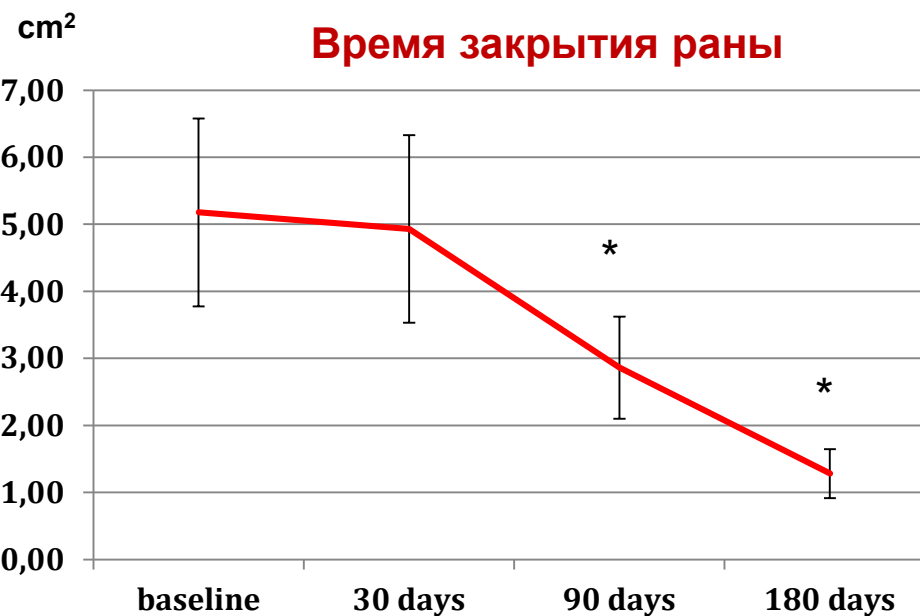


Результаты

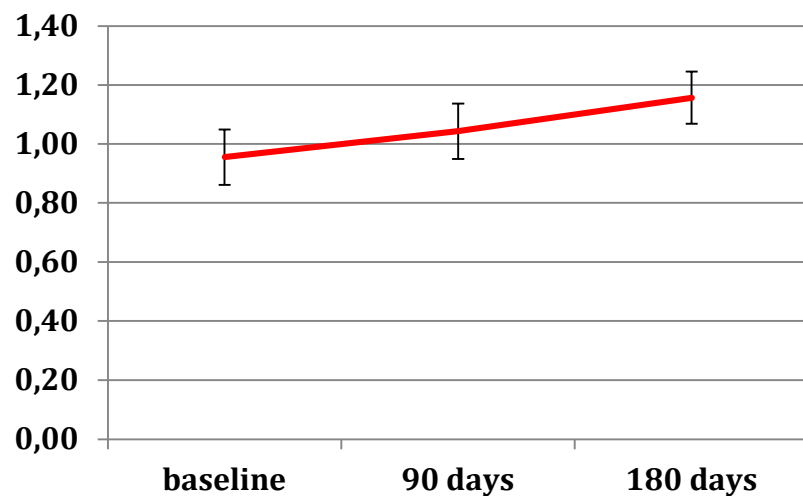
рSMV-VEGF165 – безопасен и эффективен

Безопасность

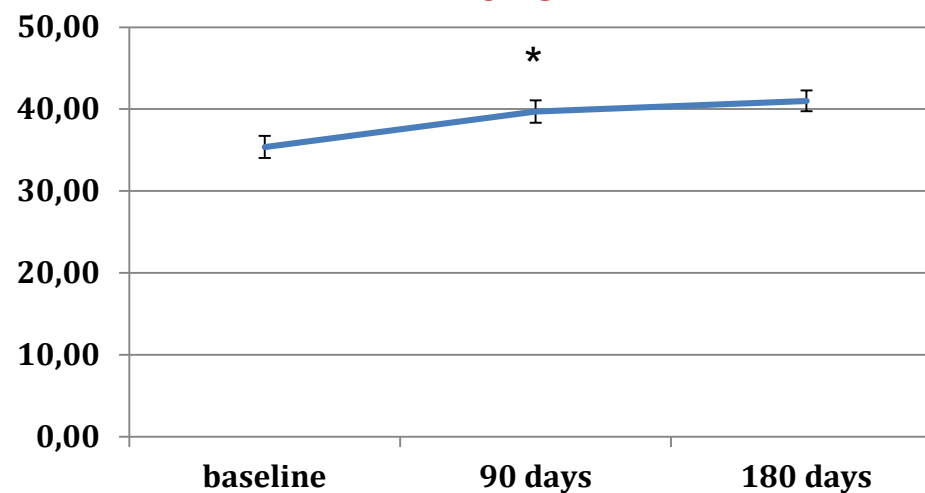
Параметр	No
Большие ампутации	3
Малые ампутации	2
Онкология	No



ЛПИ



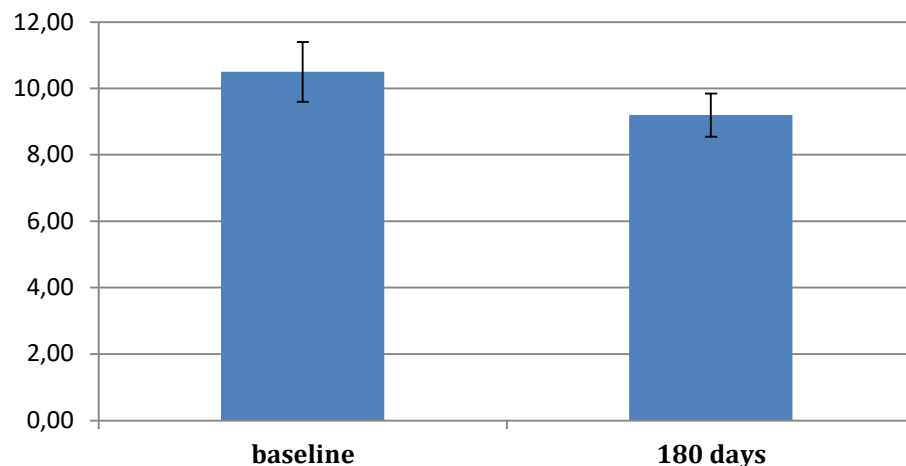
TcPO2



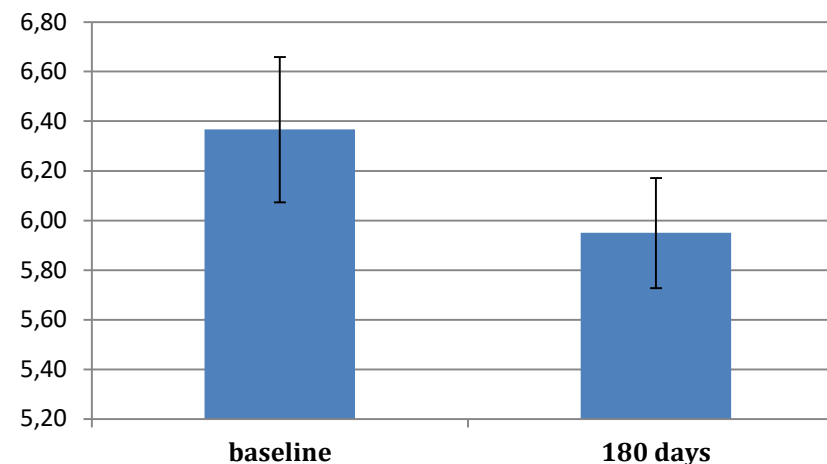
Результаты

Не было выявлено достоверной разницы в показателях нейропатии

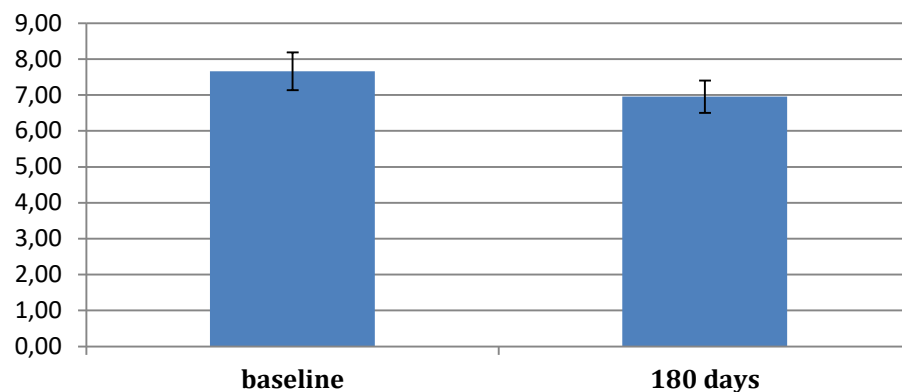
Neuropathy disability score



Neuropathy symptom score



Michigan neuropathy screening instrument score



Выводы:

1. Применение препарата Неоваскулген у пациентов с синдромом диабетической стопы безопасно
2. Применение препарата Неоваскулген обеспечивает сокращение сроков закрытия язвенных дефектов за счёт индукции процессов регенерации в области раны



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

Получено разрешение на 2 фазу

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАЗРЕШЕНИЕ № 737

на проведение клинических исследований
от 17 октября 2016 г.

Настоящим разрешается проведение клинических исследований
Неоваскулген®
(наименование лекарственного препарата)

Организация, осуществляющая организацию проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения:
разработчик лекарственного препарата компания ПАО «Институт Стволовых Клеток Человека», Россия (производство ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России), 129110, г. Москва, Олимпийский пр-т, д. 18/1.

Лекарственная форма и дозировка лекарственного препарата для медицинского применения: **лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 1,2 мг.**

Наименование протокола клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **№ NeoFoot DiabTrial - 10-2014 «Перспективное, слепое, многоцентровое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование безопасности и эффективности препарата «Неоваскулген®» лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 1,2 мг, производитель ФГБУ «ГНЦ» МЗ РФ, Россия у пациентов с синдромом диабетической стопы».**

Цель клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **оценка безопасности и эффективности применения препарата Неоваскулген® у пациентов с синдромом диабетической стопы.**

Сроки проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения: **с 17.10.2016 по 01.03.2018 г.**

Количество пациентов, принимающих участие в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения: **99 пациентов.**

Перечень медицинских организаций, в которых будет проводиться клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения: **согласно приложению №1 на 1 л.**

Данное разрешение действительно в течение всего срока проведения клинических исследований.

005028

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ
НА ИЗОРЕТЕНИЕ
№ 2599507

**ГЕННОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

Патентообладатель(и): **Общество с ограниченной ответственностью "НекстГен" (RU)**

Автор(ы): **Исаев Артур Александрович (RU), Деев Роман Вадимович (RU), Плакс Игорь Леонидович (RU), Бродский Игорь Николаевич (RU)**

Заявка № 2015141544
Приоритет изобретения: **30 сентября 2015 г.**
Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации: **15 сентября 2016 г.**
Срок действия патента исчисляет: **30 сентября 2035 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.Н. Волков



Базы проведения исследования

Учреждение	Адрес	Главный исследователь
Государственное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы	111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23	Горюнов Сергей Витальевич
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29	Кательницкий Иван Иванович
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9	Сучков Игорь Александрович
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»	129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2	Ларьков Роман Николаевич
Государственное автономное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева»	650066, г. Кемерово, проспект Октябрьский, д. 22	Благовещенская Ольга Петровна
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации	117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11	Галстян Гагик Радикович
Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия»	194354, г. Санкт-Петербург, Северный проспект, д. 1, лит. А	Бубнова Наталья Алексеевна
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации	127486, г. Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3	Гурьева Ирина Владимировна



Планы на будущее



1. Расширение показаний к применению:

- Ишемическая болезнь сердца
- Синдром диабетической стопы (NCT02538705),
- Травма периферического нерва (NCT02352649),

2. Регистрация препарата в США и Канаде (ArtGen Inc.)

3. Разработка лекарственного препарата следующего поколения





Контакты

Сергей Радаев

Медицинский директор

Tel.: +7(969) 255 14 30

E-mail: radaevsm@neovasculgen.ru

Алексей Авсецин

Продакт менеджер

Tel.: +7(903) 171 73 04

E-mail: avsetsin@neovasculgen.ru

