



Трансляционные исследования как эффективный механизм создания новых лекарственных средств и технологий

Шляхто Е.В.

2 июня 2016 г.



Структура доклада

- Вызовы медицины 21 века. Инновации в медицине и трудности их внедрения.
- Трансляционные исследования как путь преодоления барьеров между фундаментальной наукой и клинической практикой.
- Крупные научные центры и междисциплинарные кластеры как модель реализации принципов трансляционной медицины и модернизации образования в здравоохранении.
- Будущее медицины:
каким оно будет - это зависит от нас.



Причины драматического изменения ситуации в здравоохранении во всем мире

- Мы внедряем все больше лекарств с лучшим эффектом, который обеспечивают улучшение прогноза, но они дороже – лучше исход – больше цена
- У нас все больше технологий, которые спасают жизни, но их выполнение и обучение им стоит все дороже
- Наша популяция стареет все быстрее, чем дольше живут люди, тем больше они пользуются услугами здравоохранения и тем дороже эти услуги
- Существует огромное давление со стороны государств и страховщиков снизить затраты

Сложность принятия решения и проблемы оценки эффективности в современном здравоохранении:

4000 медицинских процедур и хирургических вмешательств
6000 лекарств, которые зарегистрированы к применению

- Разработка протоколов и стандартов затруднена
- Выбор вариантов клинических решений велик
- Прогресс в создании технологий опережает понимание их истинной эффективности



Основные вызовы

- Каждые 3-4 года в конкретной области или технологии происходят обновление приборной и технологической базы.
- Каждые 7-8 лет происходит принципиальный скачок в развитии технологии, определяющий новые векторы развития медицинской науки и практики.
- Эффективное внедрение/применение новых технологий в большинстве случаев подразумевает уверенное владение технологиями предыдущего этапа.

Основные проблемы

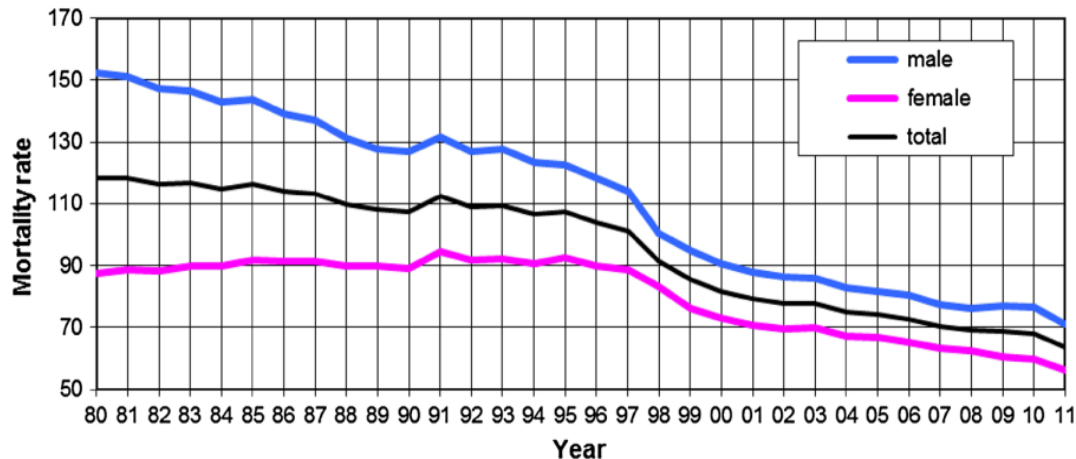
Информационно-практическое отставание в технологиях.

- Отсутствие достаточного пула специалистов, способных быстро и профессионально овладеть новой научной технологией.
- Отсутствие понятных механизмов внедрения и «мостов» между наукой и практикой.

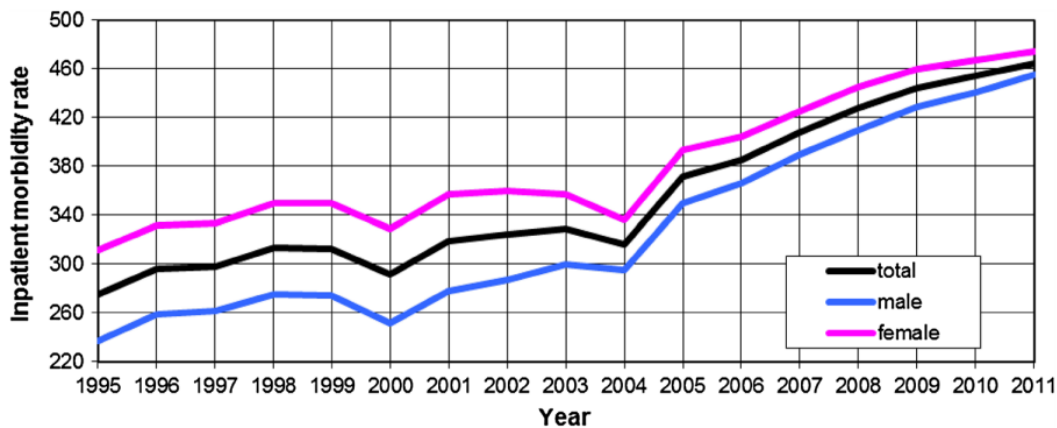


Изменение структур госпитализации – от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности

ИМ



ХСН



Herzbericht 2014



Факторы, препятствующие инновациям в медицине

- **Прогресс науки во многом опережает возможности внедрения технологий в практику т.к.:**
 - В медицине существуют жесткие ограничения сроков оценки безопасности и эффективности новых технологий
 - Существующие кадры никак не подготовлены к новым технологиям диагностики и лечения
 - Общество и потребитель медицинских услуг(пациент) по-прежнему настроен на соблюдение принципов традиционной медицины (личный контакт в врачом, осмотр пациента, психологический контакт)
 - Существует большой прессинг СМИ, религиозных организаций и др., в защиту этических аспектов и торможения развития многих перспективных, но рискованных технологий (от трансплантации органов и тканей до редактирования генома, клонирования и др.)

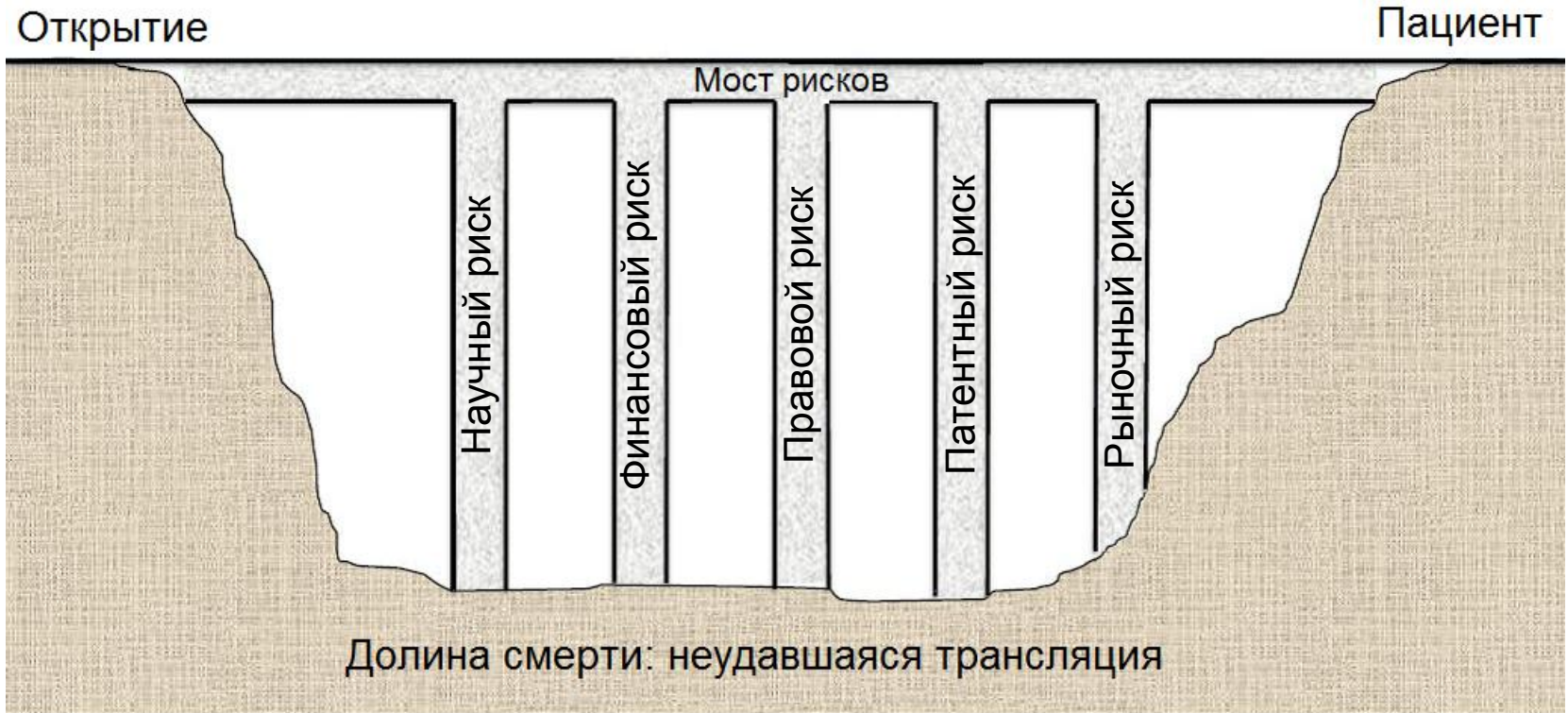


Пример: Проблемы трансляции экспериментальных данных о нейропротекции

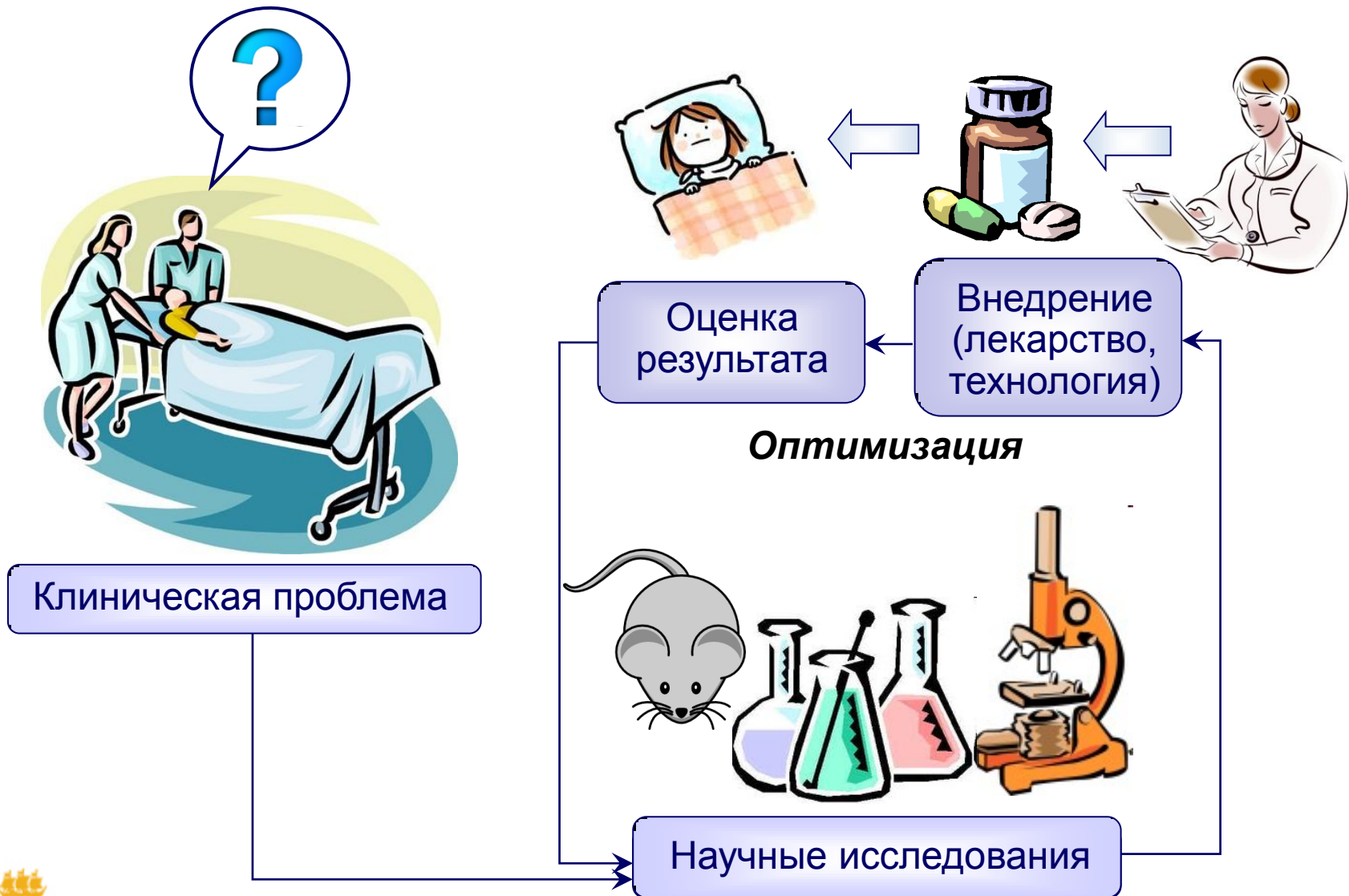
- Только 5 из 550 лекарств с доказанным в эксперименте нейропротективным действием удовлетворяли критериям STAIR (O'Collins et al., Ann Neurol 2006 59: 467-77)
- Нет данных о том, что используемые в клинике препараты намного эффективнее в эксперименте, чем те, что тестируются только на животных (O'Collins et al., Ann Neurol 2006 59: 467-77)
- Нейропротективный эффект выше в исследованиях без применения рандомизации и ослепления (Lapchak et al., Transl Stroke Res 2012)
- Рандомизация, ослепление и анализ стат. мощности применяется лишь в 36, 29 и 3% публикаций
- Нет корреляции между качеством исследования и ИФ журнала



«Долина смерти»

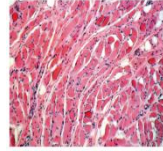
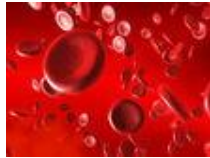
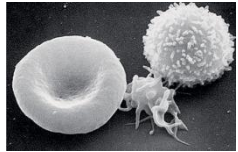


Трансляционный цикл: от научного открытия к лечебной технологии



Трансляционные исследования в кардиологии

Фундаментальные исследования Модели ССЗ (лекарства)



Клетки

Кровь

Ткани

Механизмы заболеваний
Мишени
Триггеры
Химические пути

Тестирование in vivo
Причина-эффект
биомаркеры

Пациенты (лекарства)



Клетки Кровь

Биомаркеры
OMICs
валидация

Клинические исследования



Ткани

Клиническое значение
Биомаркеры
прогноз

Популяция



Генетика
Причины
ИПК



Хирургическое лечение заболеваний аорты. Стандартный подход.



Жалобы и
клиническая картина



Данные
инструментальных
исследований: КТ, МРТ



Технические
возможности и
оперативный опыт



Сопоставление риск/польза

Решение о сроках и объеме операции



Хирургическое лечение заболеваний аорты. Трансляционный подход.



Жалобы и
клиническая картина



Инструментальных
исследования: КТ, МРТ

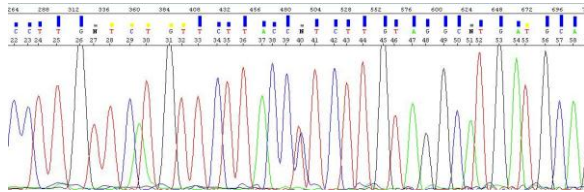


Технические возможности
и оперативный опыт

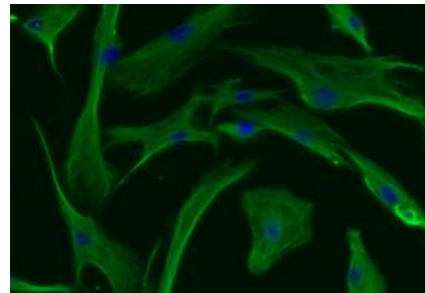
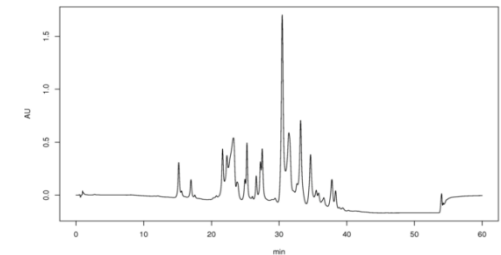


Решение о сроках
и объеме операции

Полноэкзомное
генетическое исследование



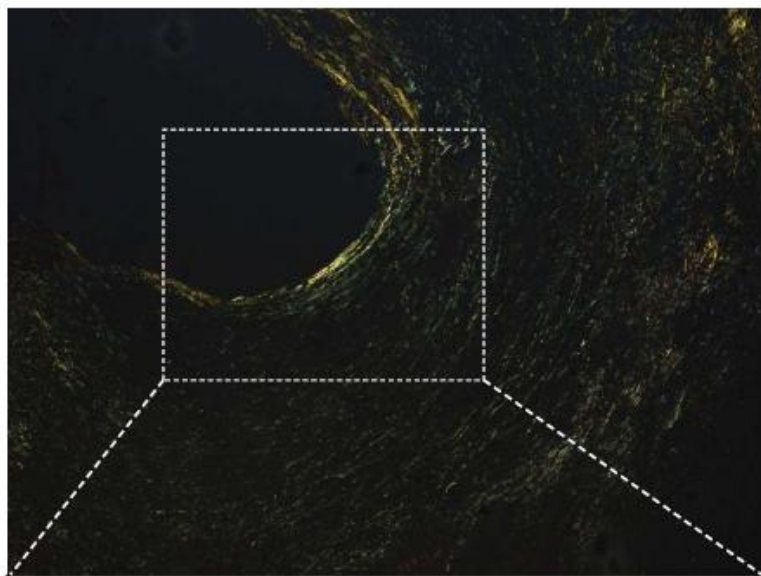
Метаболомный профиль



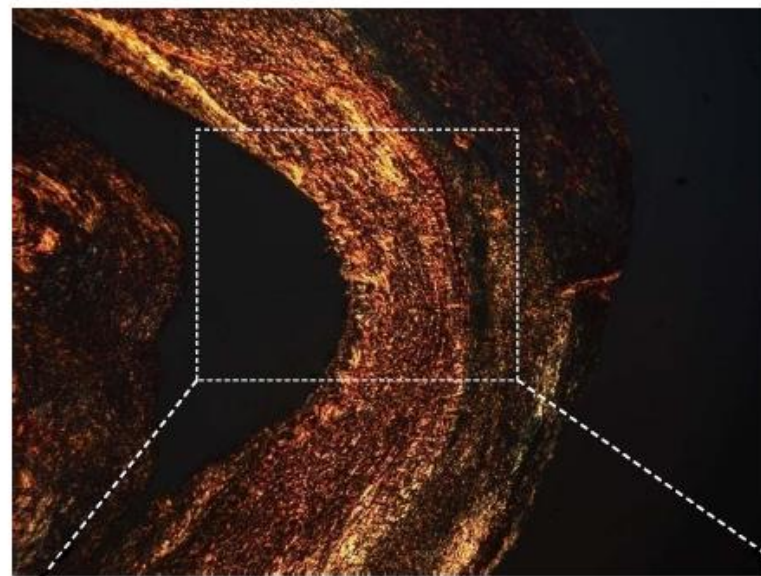
Изучение культуры клеток пациента



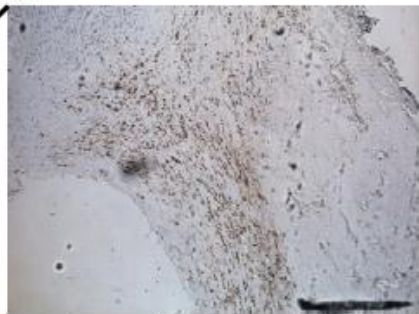
Структура коллагена в зависимости от степени выраженности воспаления в атеросклеротических бляшках пациентов



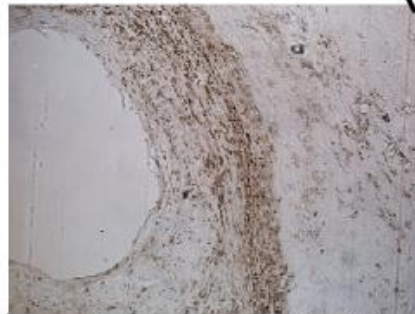
Коллаген



Коллаген



Т-лимфоциты (CD3)



Макрофаги (CD163)



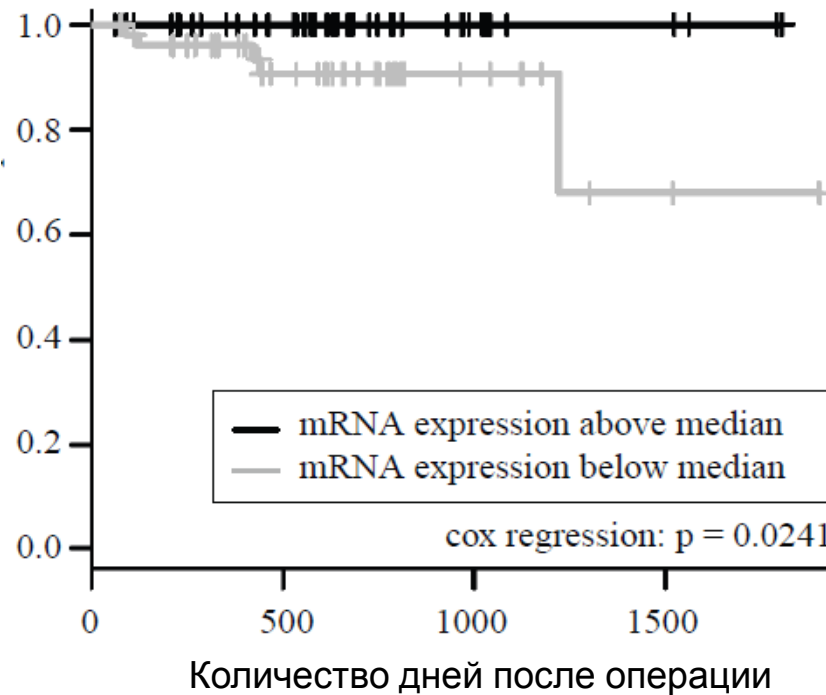
Т-лимфоциты (CD3)



Макрофаги (CD163)



Вероятность возникновения инфаркта миокарда (кривые Каплана-Майера)

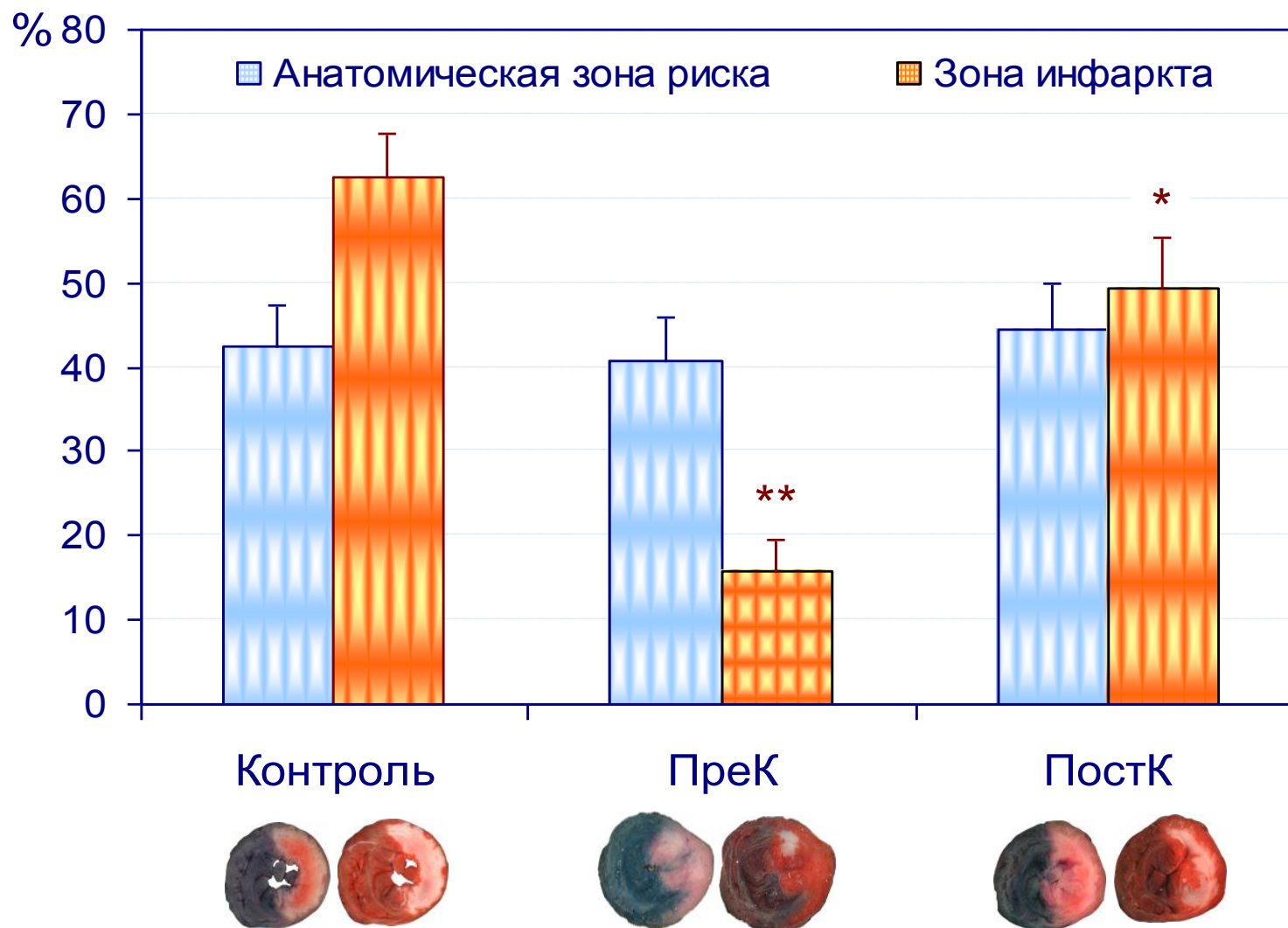


У пациентов с высоким уровнем экспрессии лизилоксидазы в каротидных атеромах значительно снижается вероятность развития инфаркта миокарда

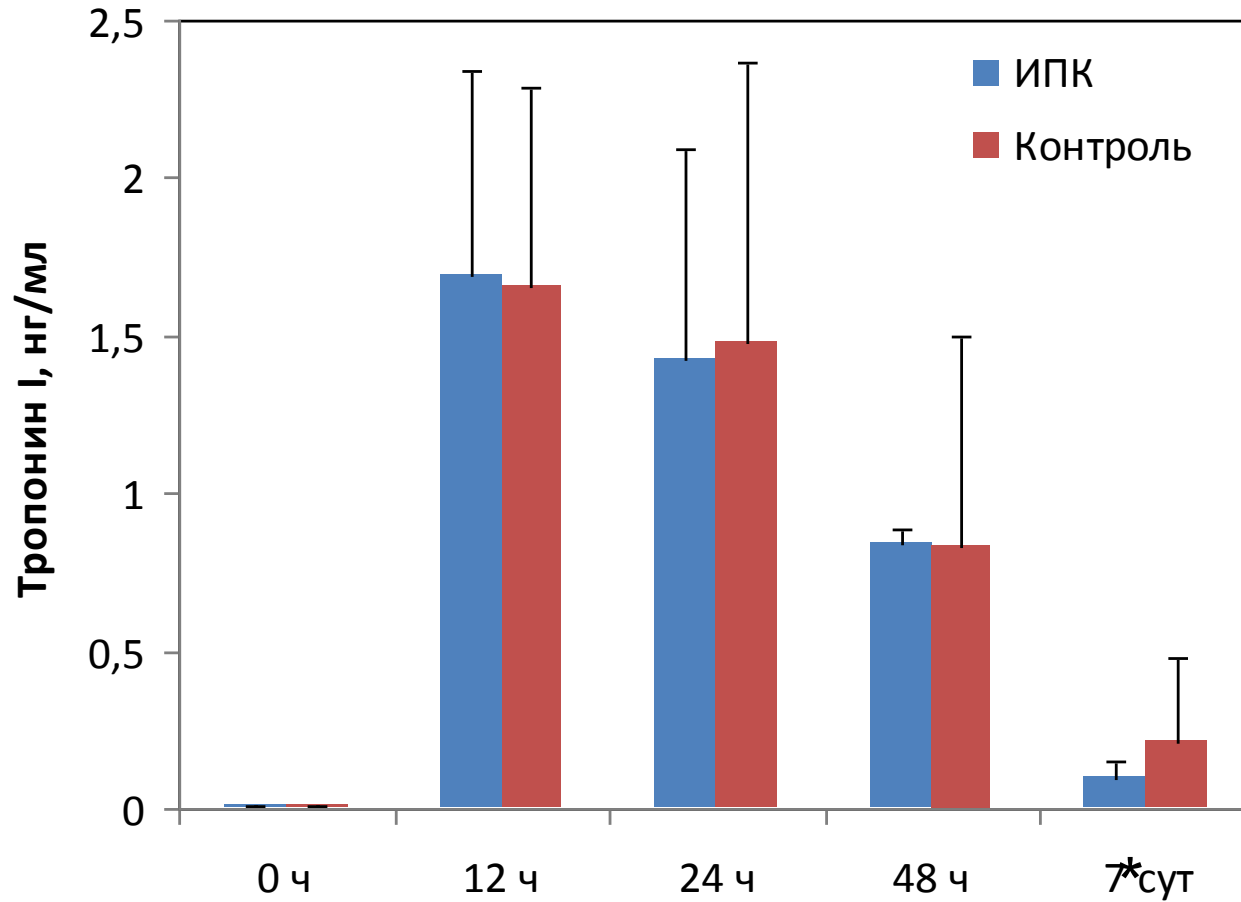
(Ovchinnikova O et. Al. 2014)



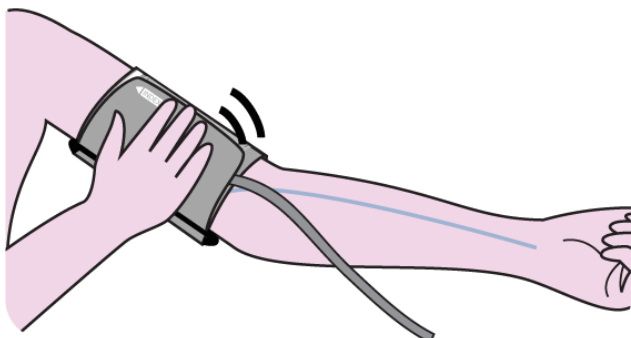
Инфаркт-лимитирующий эффект локального ишемического preconditioning и postconditioning



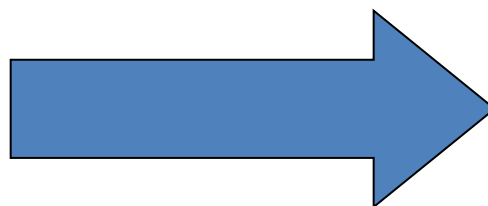
Влияние ишемического preconditionирования на уровень тропонина I



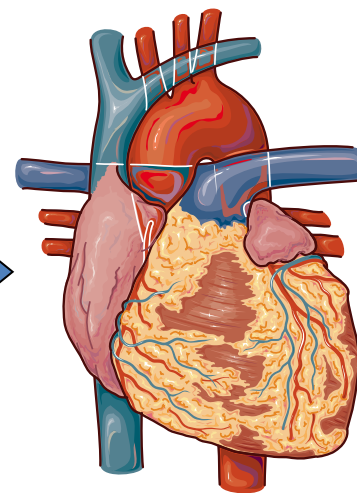
Концепция дистантного ишемического прекондиционирования



Ишемия удаленной от
сердца ткани



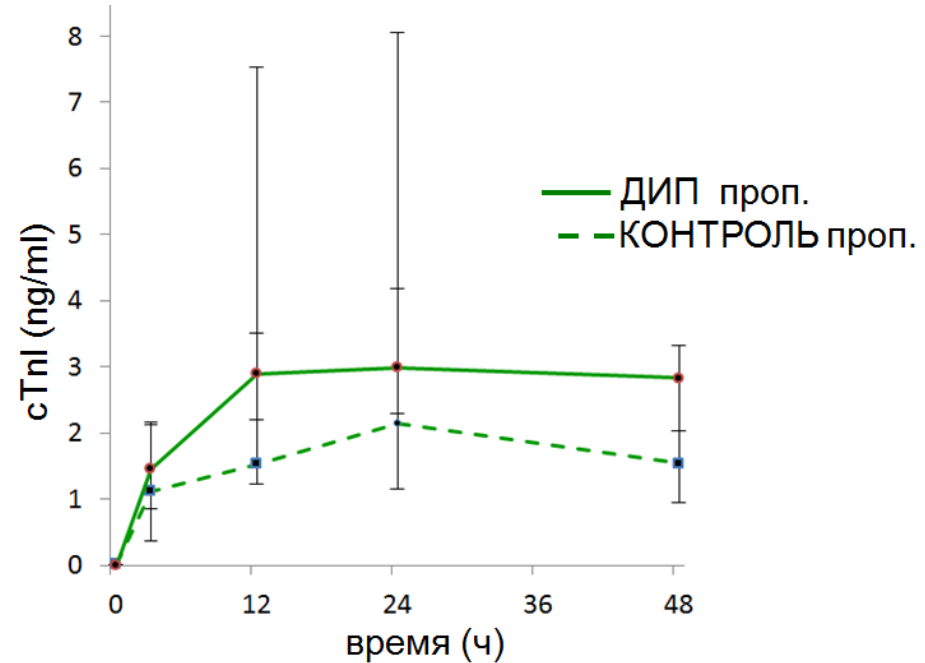
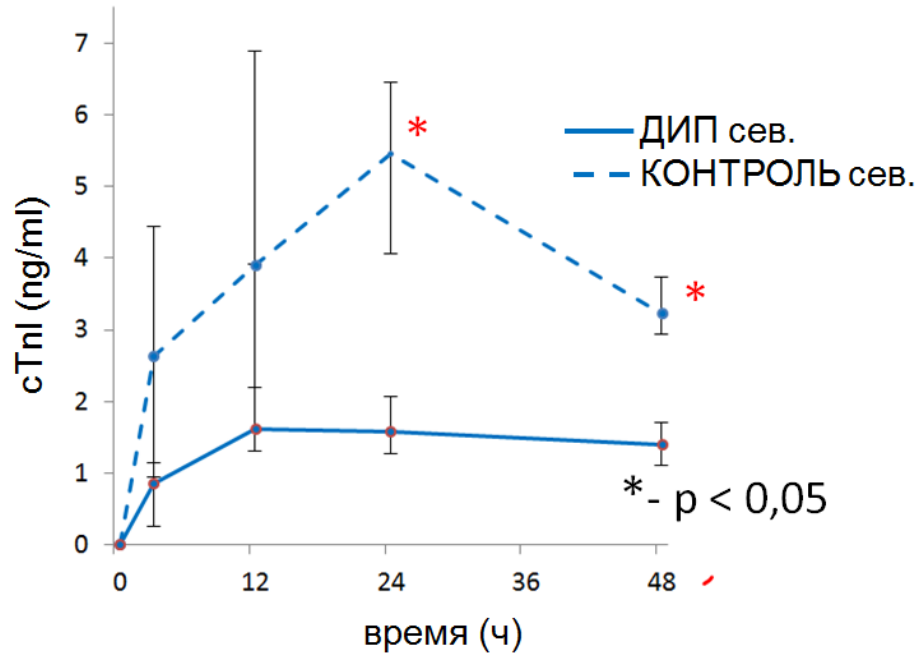
Передача сигнала



Возрастание
устойчивости сердца
к ишемии



Кардиопротективный эффект дистантного preconditionирования зависит от вида анестезии

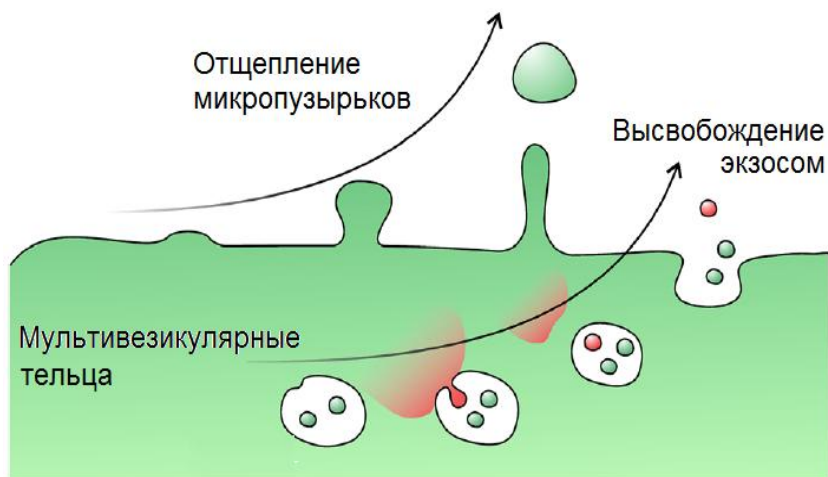


Баутин А.Е. и соавт. Анестезиология и реаниматология, 2016

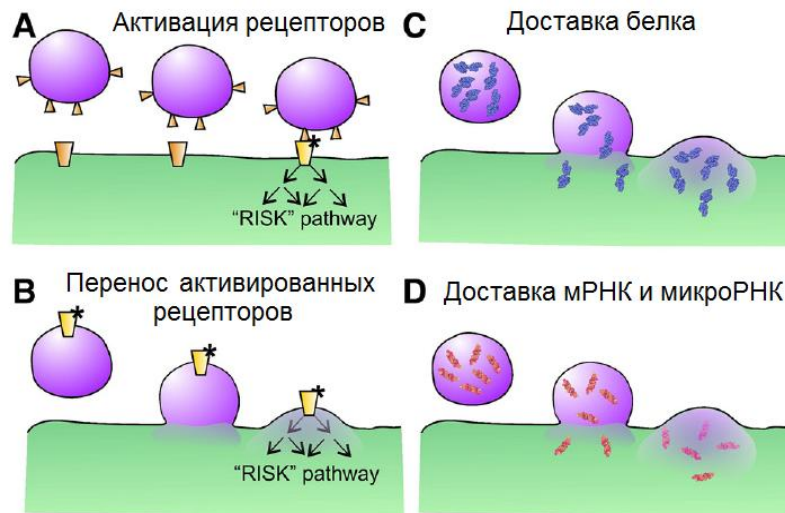


Микропузырьки и экзосомы - биомаркеры и регуляторы при ишемии-реперфузии миокарда

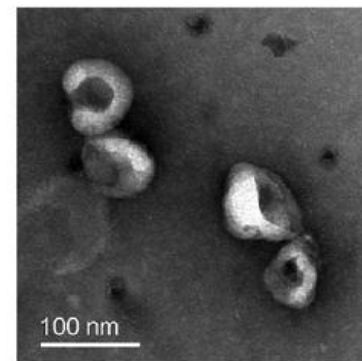
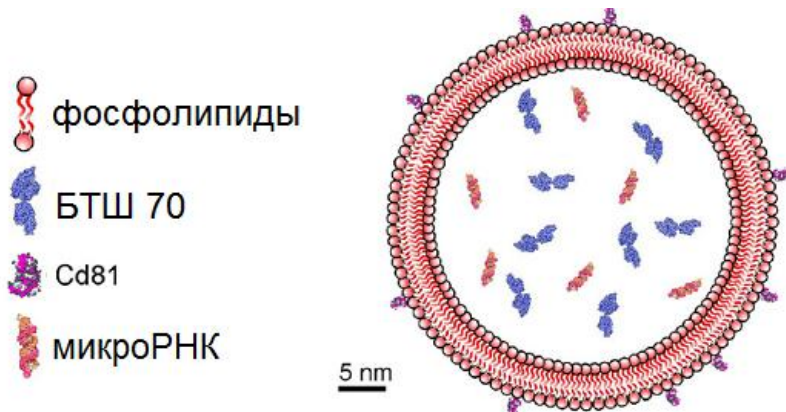
Механизм формирования микропузырьков и экзосом



Пути взаимодействия экзосом с клеткой-реципиентом



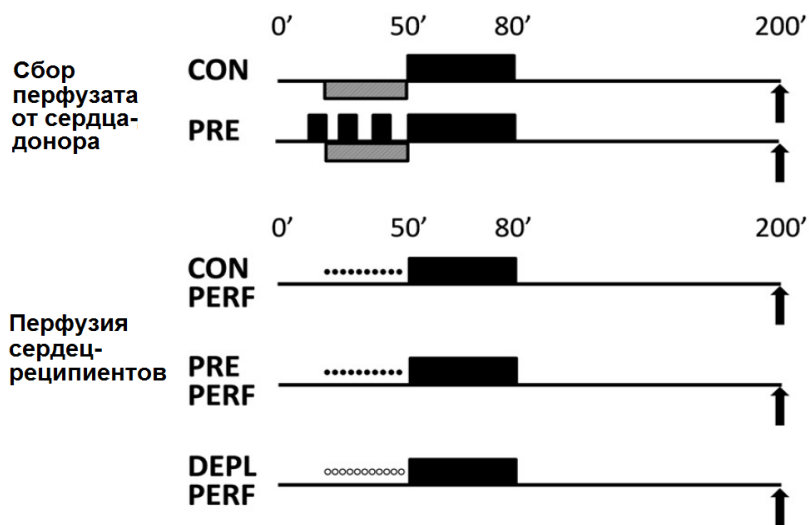
Структура экзосомы (слева) и электронная микрофотография экзосом



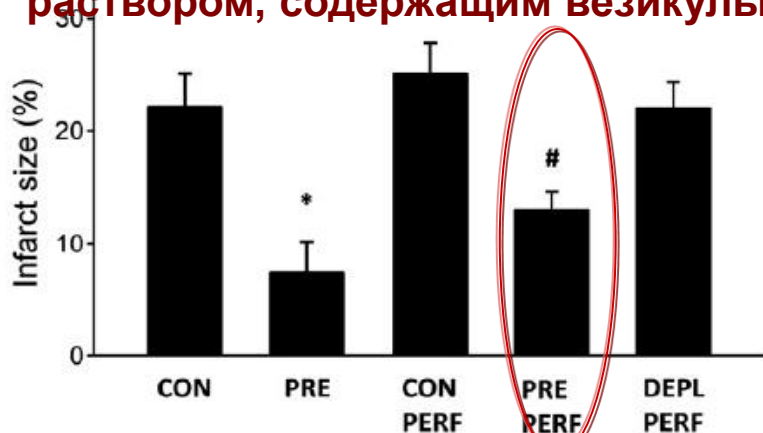
Yellon, Davidson, Circ Res, 2014



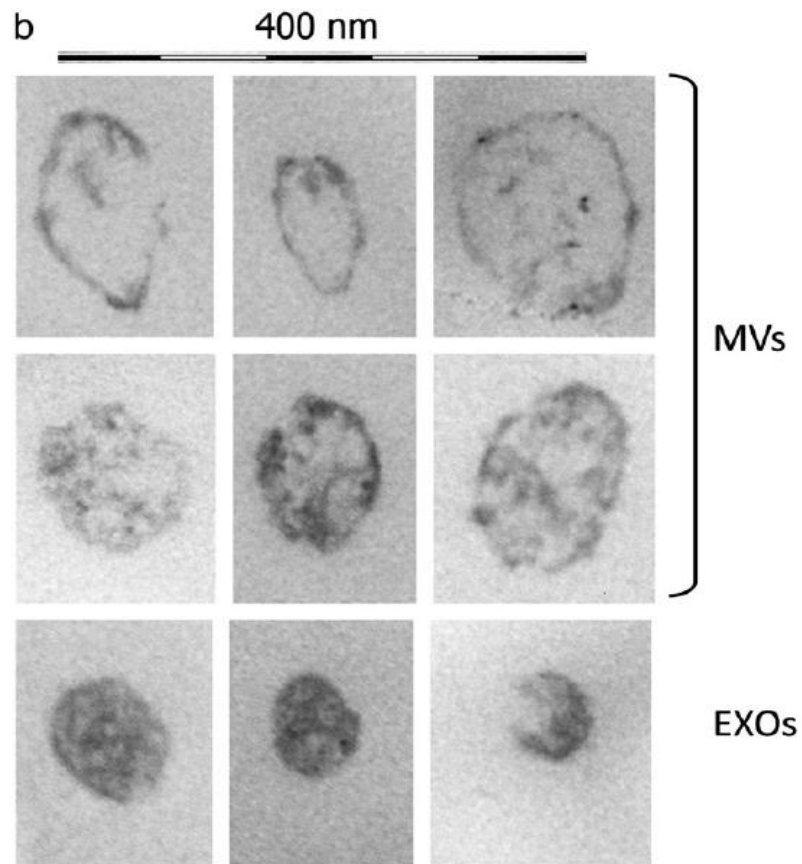
Внеклеточные везикулы опосредуют эффект дистантного ишемического preconditionирования



Уменьшение размера инфаркта при перфузии сердца-реципиента раствором, содержащим везикулы



Микровезикулы и экзосомы из перфузата

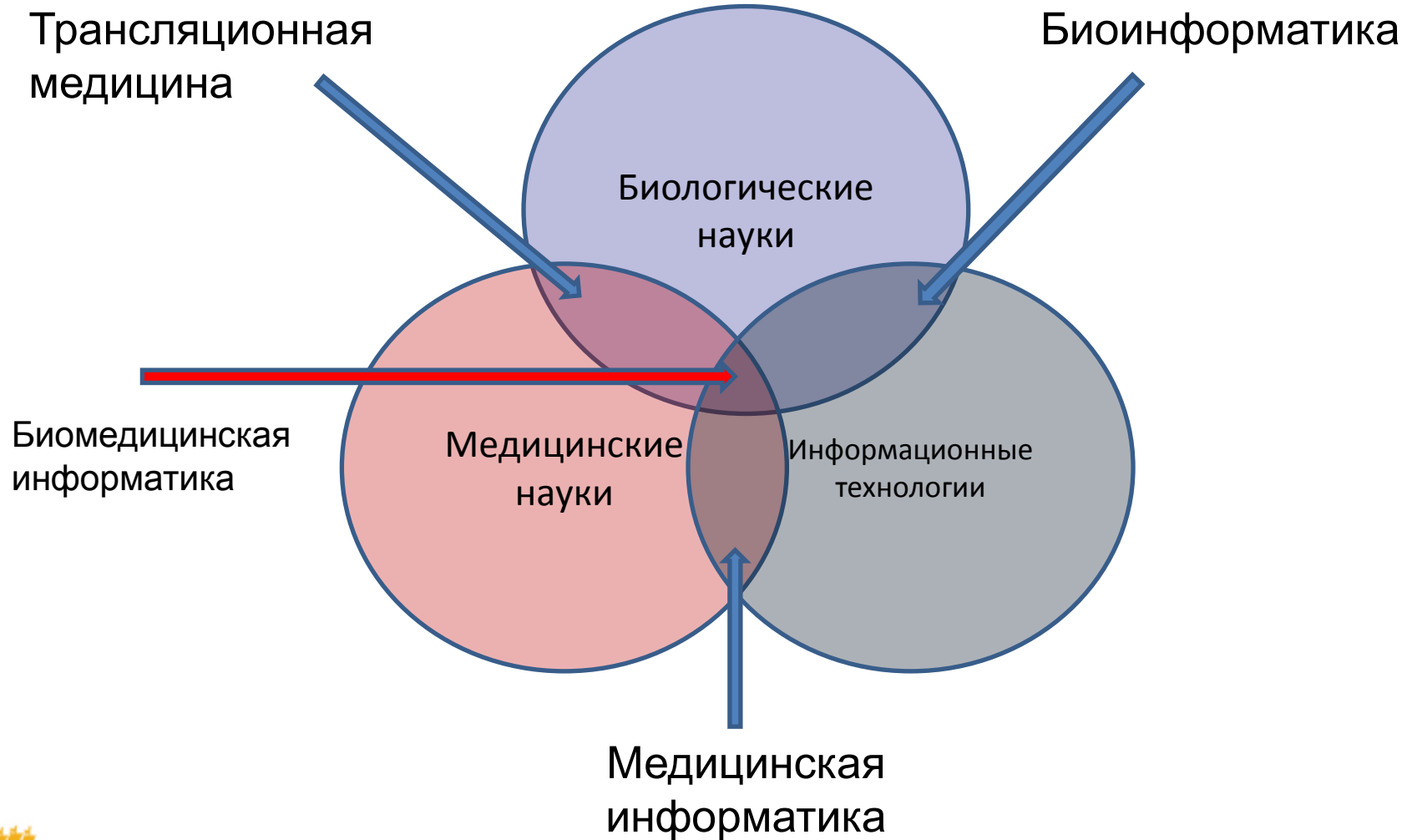


Предпосылки к созданию медицинского научно-образовательного кластера

- Необходимость новых решений для реализации инновационной модели развития здравоохранения;
- Реализация концепции трансляционной медицины
- Неразвитость инфраструктуры для доклинических и клинических исследований;
- Важность мультидисциплинарного и командного подхода в медицинской науке, клинической деятельности и образовании;
- Тесная взаимосвязь научно-исследовательских разработок и образовательного процесса



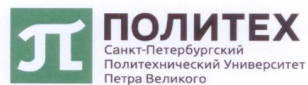
Различные понятия на перекрёстке наук





УЧРЕДИТЕЛИ
МЕДИЦИНСКОГО НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО КЛАСТЕРА
«ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА»

ФГАОУ ВО «СПБПУ»



УНИВЕРСИТЕТ ИТМО



СПБГЭТУ «ЛЭТИ»



ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России



ФГБОУ ВПО «НГУ ИМ. П. Ф. ЛЕСГАФТА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»



ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России



Санкт-Петербург
10 сентября 2015 года

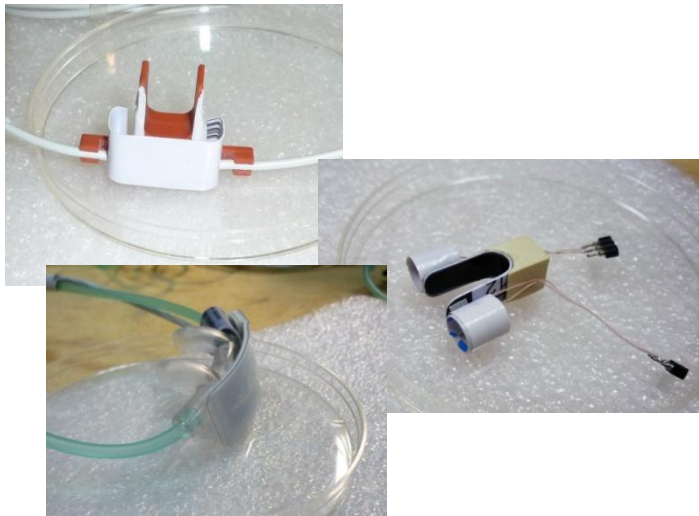


Приоритетные направления развития медицинского Научно-образовательного кластера «Трансляционная медицина»

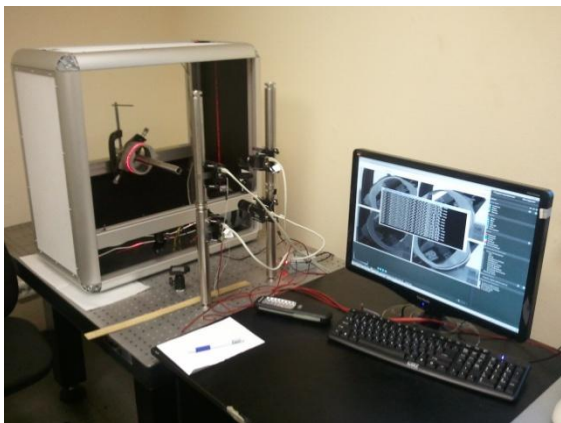
- Телемедицинские технологии
- Медицинская кибернетика и бионика, медицинская физика
- Биоинформатика, структурная биология
- Big data и системы поддержки принятия решений в медицине
- Медицинское приборостроение и сенсорика
- Биотехнологии и нанотехнологии в медицине
- Инновационные подходы к управлению медицинским учреждением
- Технологии реабилитации и восстановительного лечения
- математическое моделирование в биологии и медицине
- Клеточные технологии и тканевая инженерия, аддитивные технологии и биопринтинг
- Визуализация в медицине
- Ageing (проблема естественного старения)



Технологии дистанционной диагностики, диспансеризации и реабилитации



Датчики вихревых потоков

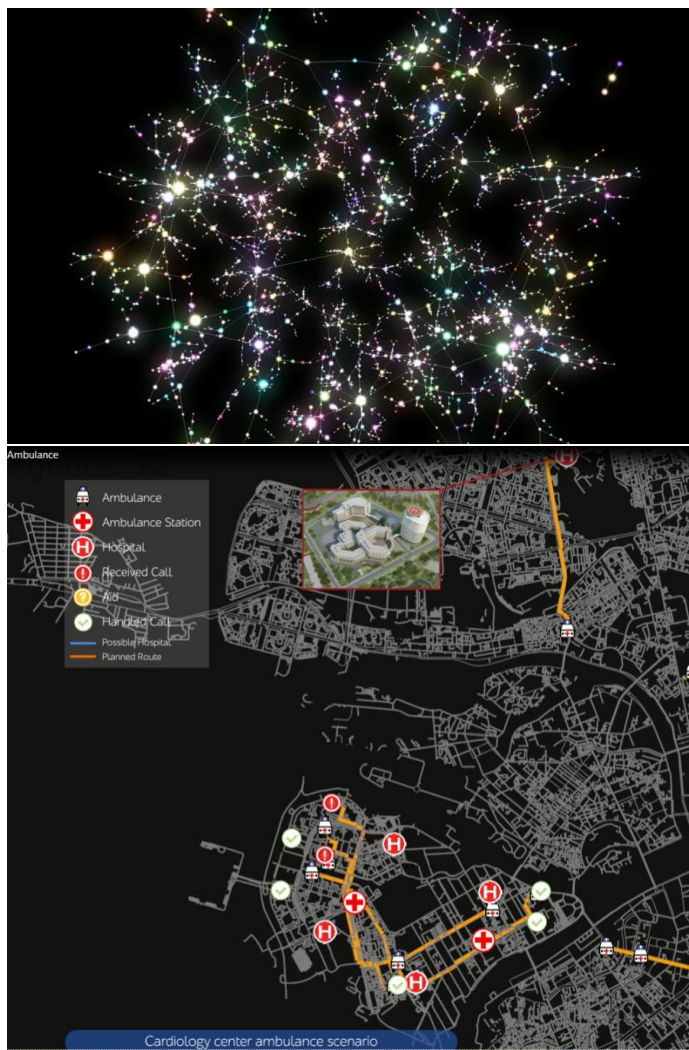


Бесконтактный оптический
плетизмограф

- Разработка технологий мониторинга биосигналов и передачи их при помощи технологий мобильной связи и иных каналов
- Создание информационных систем для поддержки взаимодействия врач-пациент в виде телемедицинских консультаций
- Разработка и применение технологий неинвазивных бесконтактных устройств для оценки объемов тканей, периферического кровотока и неинвазивного картирования сердца
- Создание системы преемственной амбулаторной реабилитации больных после высокотехнологичных вмешательств с применением телемедицины



Большие данные и системы поддержки принятия решений в здравоохранении



Системы поддержки принятия врачебных решений.

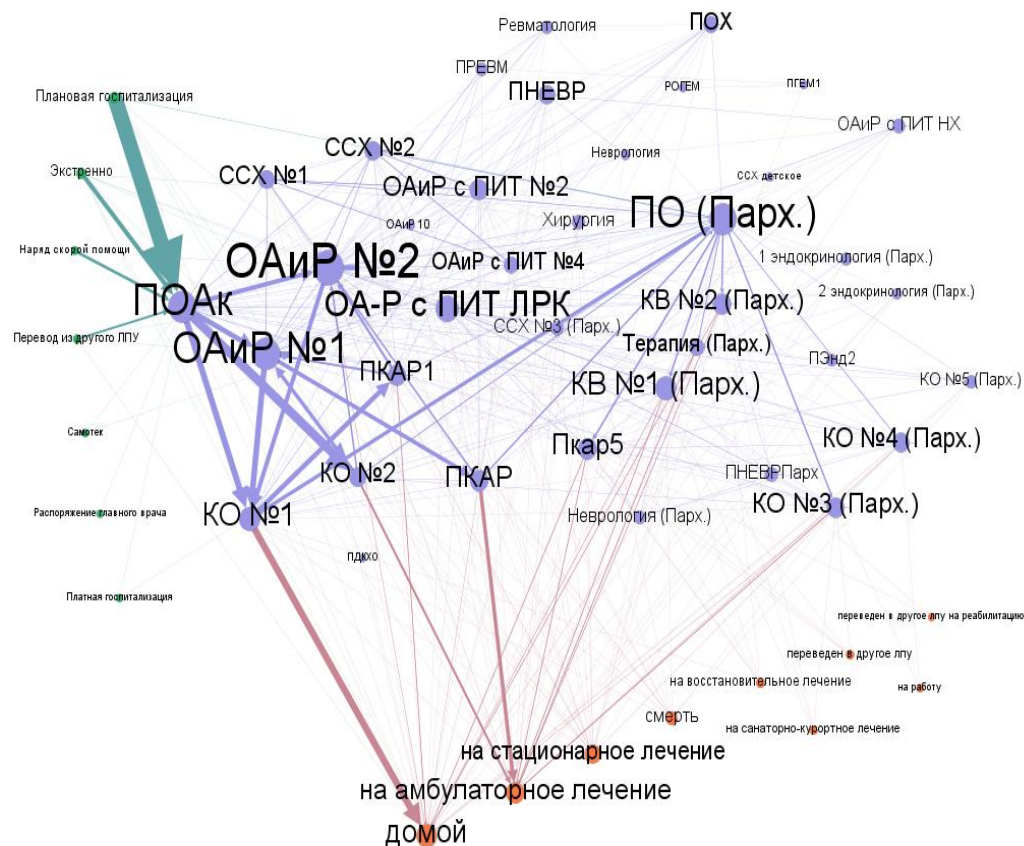
Клинические СППР для ведения сложных пациентов в условиях многопрофильного стационара.

Системы управления функционированием крупных клинических центров (value-based medicine).

Системы управления средствами оказания первичной помощи и доставки пациентов (включая оптимизацию городской скорой медицинской помощи).



Поддержка ведения пациентов в клинике:



Граф «перемещений» пациента между отделениями

- 1) Прогноз времени нахождения пациента в различных отделениях клиники, и исхода в целом
- 2) Выработка превентивных мер, уменьшающих время выздоровления пациента
- 3) Оценка времени дожития пациента и расчет «стоимости спасенной жизни»



Имеющиеся компетенции кластера в Санкт-Петербурге в области регенеративной медицины

- Использование стволовых клеток для моделирования заболеваний и биотехнологий (тестирование новых препаратов)
- Регенеративная терапия заболеваний, характеризующихся дефектом клеточных популяций
- Стволовые клетки как средство генной терапии
- Стволовые клетки как противоопухолевая технология
- Создание новых биоматериалов, тканевая инженерия сосудов, биопротезы



Возможности кластера по интеграции науки и инноваций

Центры коллективного пользования научным

Биобанки, центры доклинических исследований и клиники 1 фазы клинических испытаний

Единое информационное пространство
ЕИС, центры хранения и обработки информации, системы внешнего доступа, системы коммуникаций

Центры биоинформатики



Основное преимущество кластера – повышение качества образования

- Возможность привлечения самых лучших кадров к образовательному процессу без необходимости дублирования кадрового состава по специальностям в каждом учреждении
- Индивидуальные для кластера высокие образовательные стандарты
- Прозрачность и независимость аттестации обучающихся
- Предоставление возможностей в системе кластера для повышения активности самих обучающихся и их поддержке через совет молодых ученых, образовательные фонды и систему грантов на обучение за рубежом и др.
- Возможность организации элективных курсов и новых образовательных программ, в том числе по аспирантуре, востребованных обществом на междисциплинарной основе (биотехнологии, медицинское приборостроение и инновации, экономика здравоохранения)
- Возможность сетевой подготовки студентов





Совместная образовательная магистерская программа «Вычислительная биомедицина»



- Университет ИТМО
- СЗФИЦ им. В.А.
Алмазова

- Университет Амстердама
(UvA)
- Амстердамский
медицинский центр (AMC)

Предметы профессионального цикла

- ❖ Медицинская информатика
- ❖ Предсказательное моделирование в биомедицине
- ❖ ИКТ в интенсивной терапии
- ❖ Геномика и биоинформатика
- ❖ Математическая эпидемиология
- ❖ Медицинская статистика
- ❖ Медицинские лучевые технологии
- ❖ Визуализация в биомедицине
- ❖ Системы поддержки принятия решений в медицине
- ❖ Телемедицинские технологии



Что будет происходить в ближайшие годы?

- Стоимость лечения будет расти за счет внедрения новых технологий
- Новое здравоохранение будет требовать подготовки новых кадров и существенного повышения квалификации уже имеющих
- Технологии завтрашнего дня:
 - клеточная терапия,
 - генная терапия,
 - технологии редактирования генома,
 - антисмысловая терапия,
 - эпигенетическая модификация,
 - нанороботы, наноимплантируемые устройства,
 - биосовместимые материалы, аддитивные технологии
 - нейроинтерфейсы и нейросети и др.



Три важнейшие биологические революции

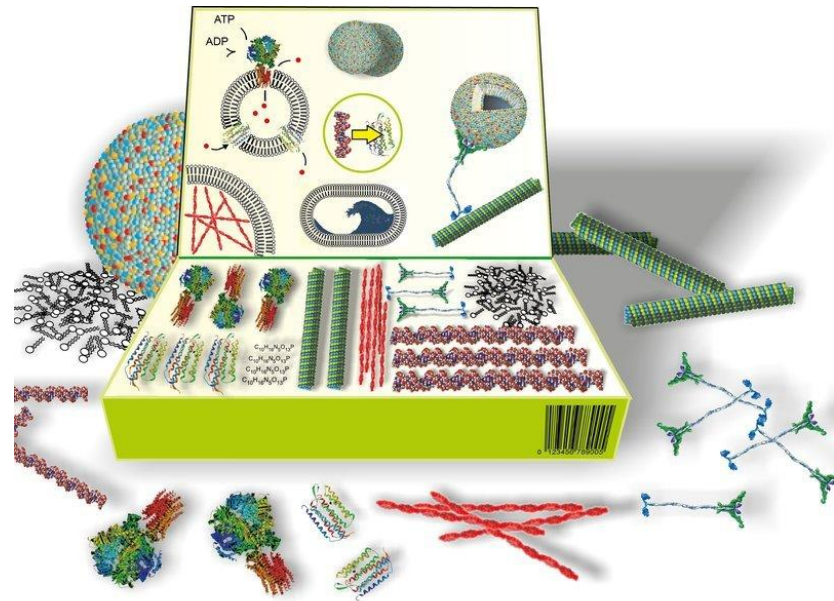
Метагеномика

Синтетическая биология

Усиление функций (gain-of-function) – мутации,

которые изменяют свойства белковых субъединиц таким образом, что они оказывают

повреждающее действие на жизнеспособность или функционирование экспрессирующих типов клеток. Возможно придать организму новые свойства



Синтетическая биология: принцип работы



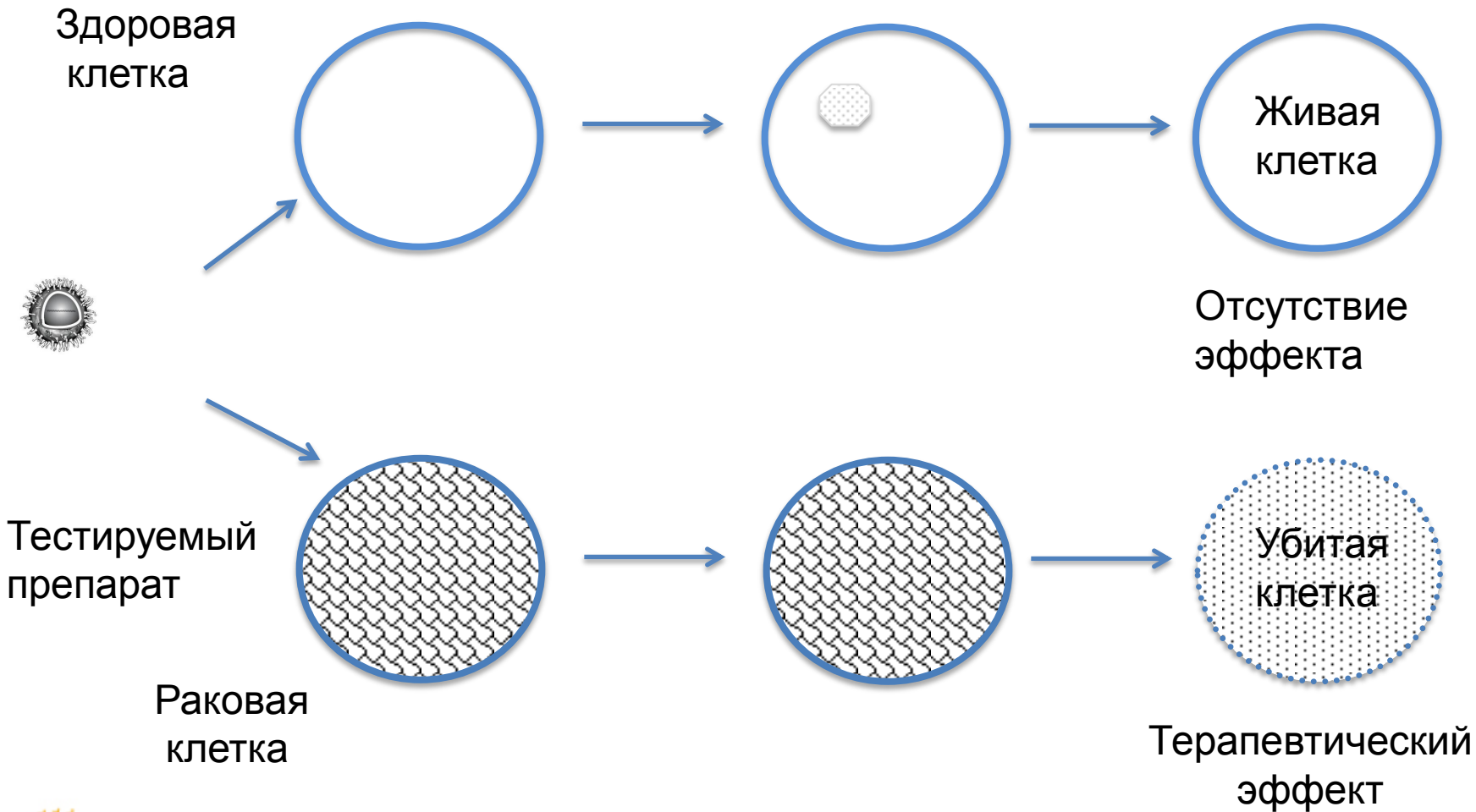
Определение целевой генетической последовательности для модификации

Синтез корректирующих последовательностей

Упаковка последовательностей с корректирующей генетической информацией в вирусные носители



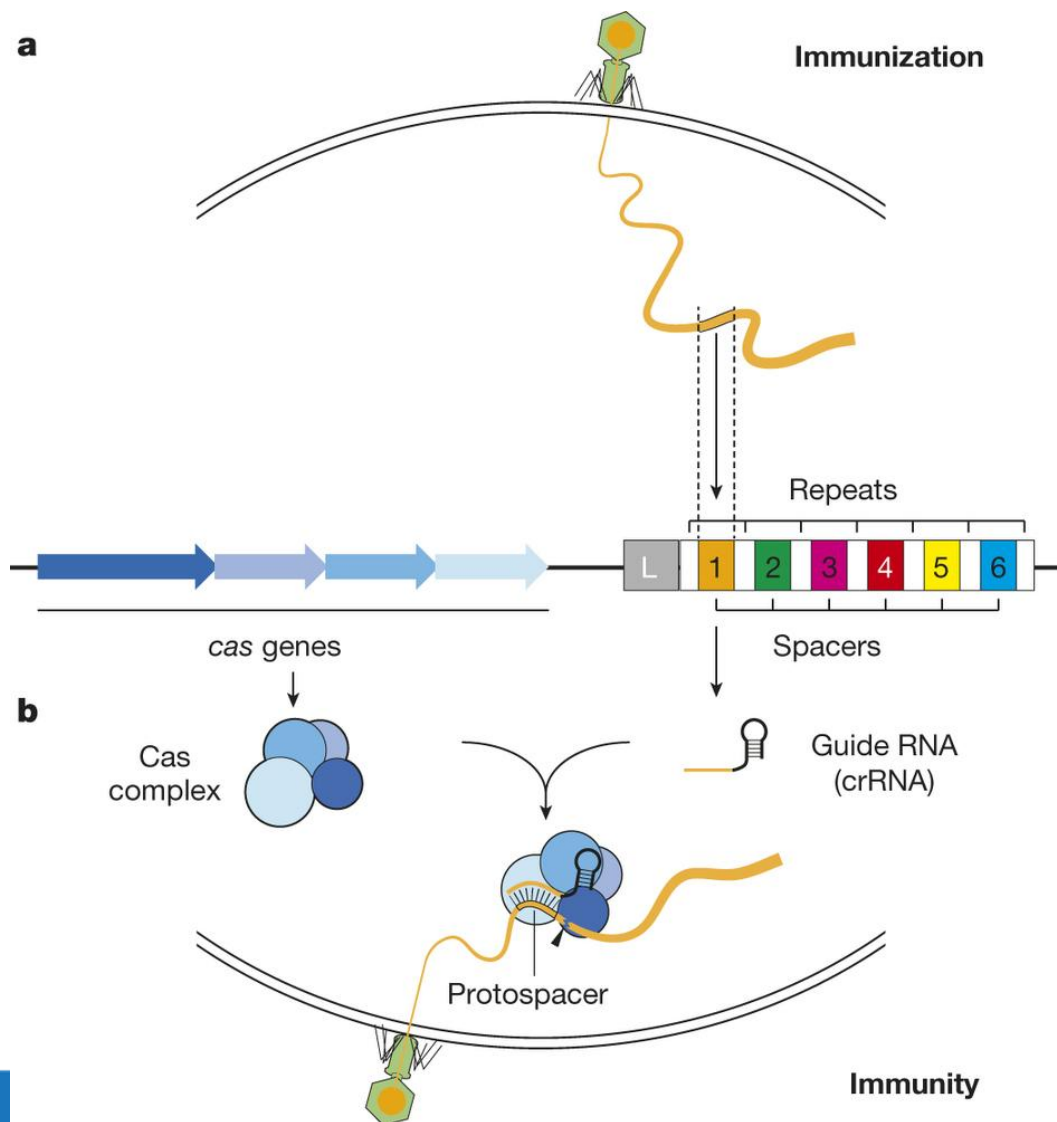
Синтетическая биология: специфический эффект



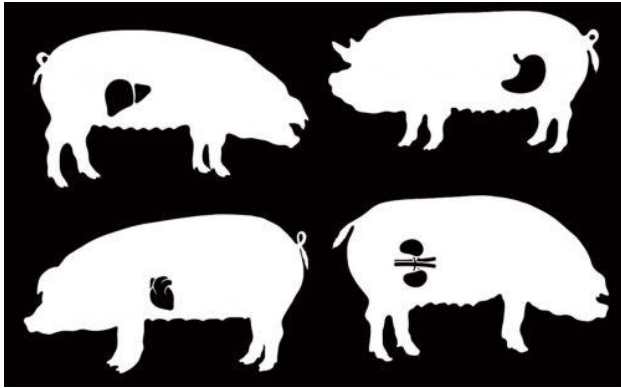
Система CRISPR

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

1987 г. – открытие
2013 г. – первое
применение для
редактирования
генома



Гуманизированные органы свиней – прорыв в ксенотрансплантации



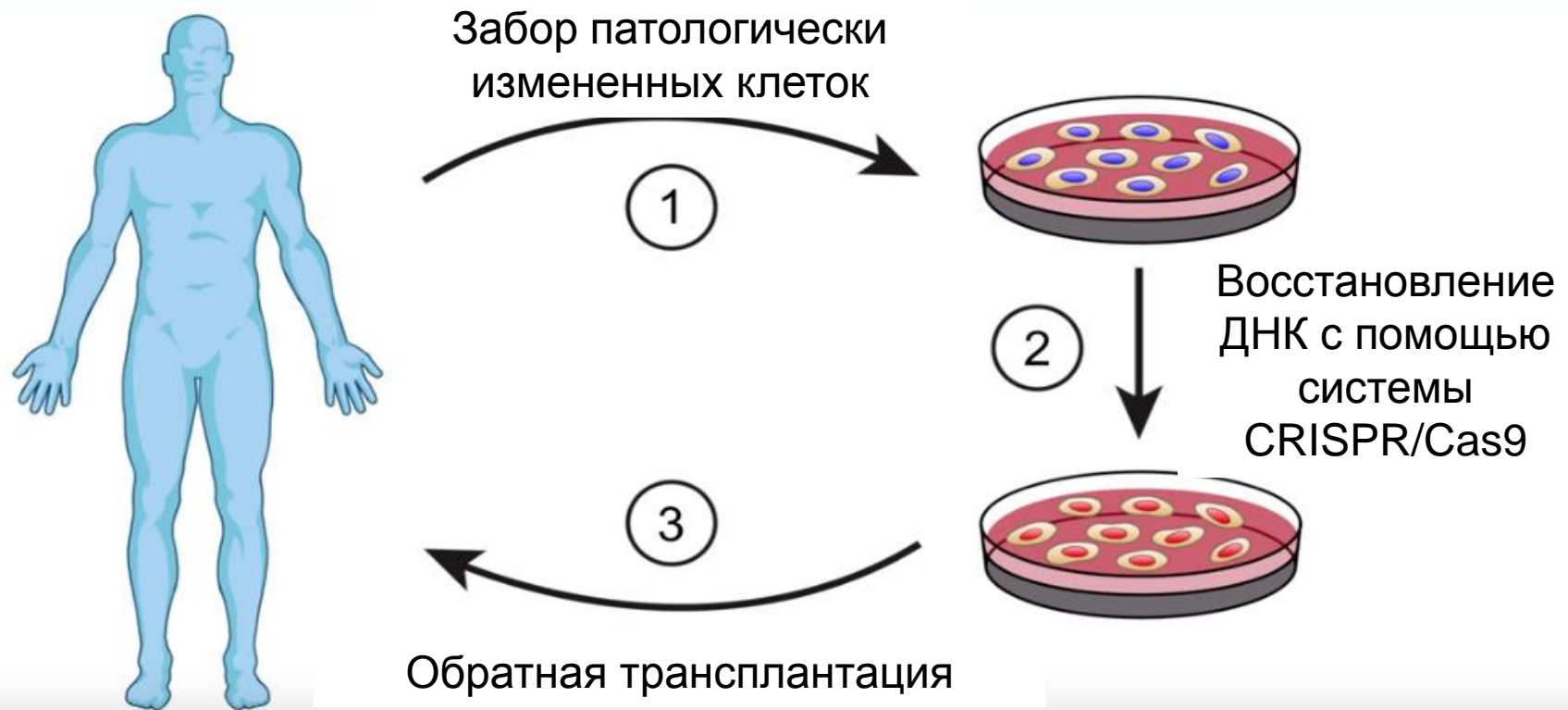
- При помощи генной инженерии CRISPR/Cas9 модифицировали 62 гена в эмбрионах свиней, что делает доступными их органы для трансплантации

(Профессор George Church, Гарвард)

- **Основные преимущества технологии:**
- иммунологическая толерантность органов
- Отсутствие ретровирусов свиней, которые представляю опасность при пересадке человеку



Генетическая коррекция заболеваний у людей



Новые технологии редактирования генома в научных исследованиях СЗ ФМИЦ им. В. А. Алмазова (CRISPR/Cas9 технологии)

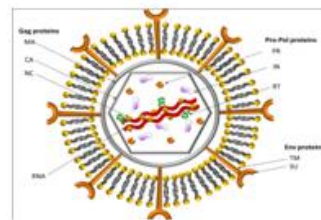
- Создание модельных клеточных линий для изучения врожденных кардиомиопатий (аритмогенной кардиомиопатии).
- Исправление генетических дефектов в клетках сердца, полученных от пациентов с врожденными заболеваниями (десминовая кардиомиопатия).
- Воздействие на функции митохондрий для коррекции врожденных генетических дефектов при заболеваниях нервной и мышечной систем.
- Метод временного подавления гена p53: терапевтическая возможность терапии рефрактерных онкогематологических заболеваний.



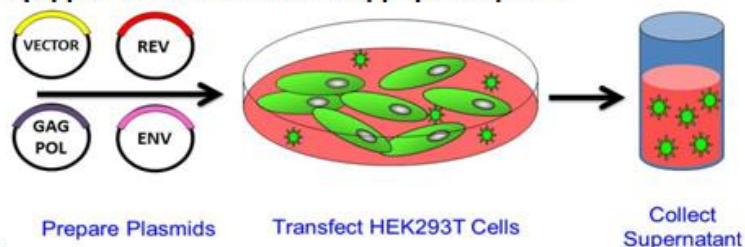


Создание химерного антигенного рецептора (CAR) для терапии онкогематологических заболеваний

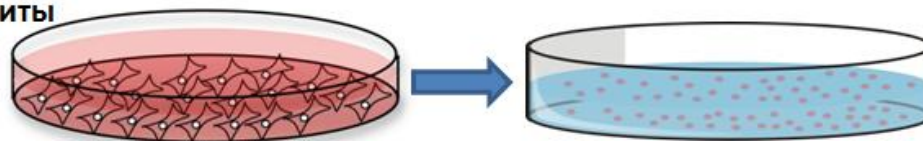
1. Проведен дизайн и синтез генетических конструкций для получения вируса несущего Химерный антигенный рецептор



2. Получен вирусный вектор для генетической модификации Т-лимфоцитов



3. Получены генетически-модифицированные Т-лимфоциты

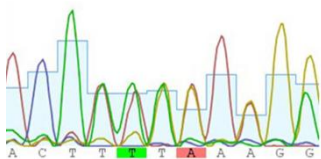
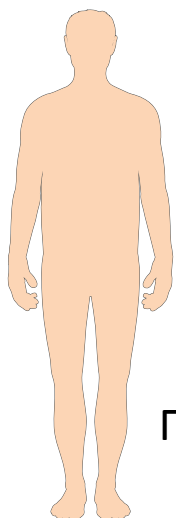


4. Ведутся работы по проверке специфичности цитотоксичности генетически модифицированных лимфоцитов

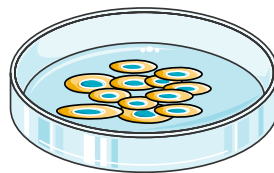




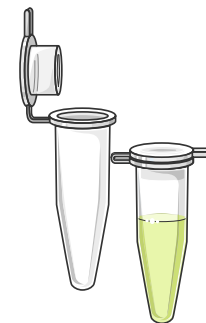
Модель аритмогенной кардиомиопатии (ARVC)



Пациент-носитель
мутации

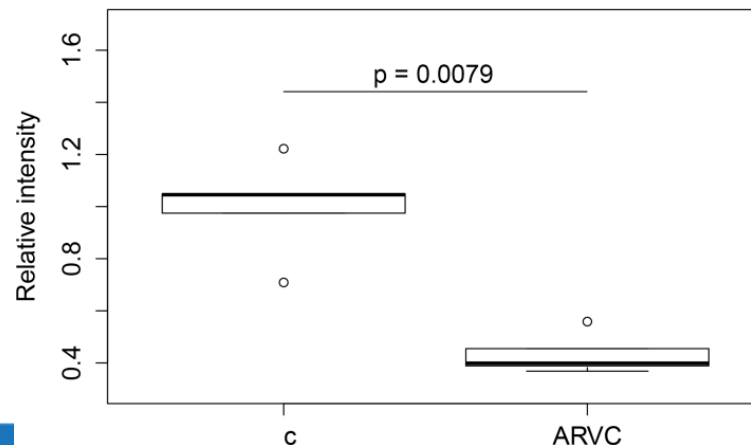
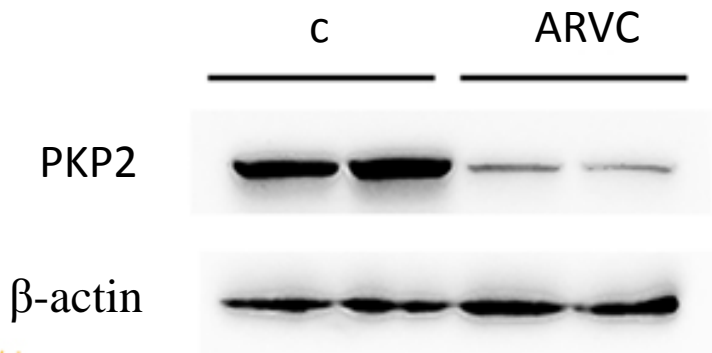


Клеточная культура



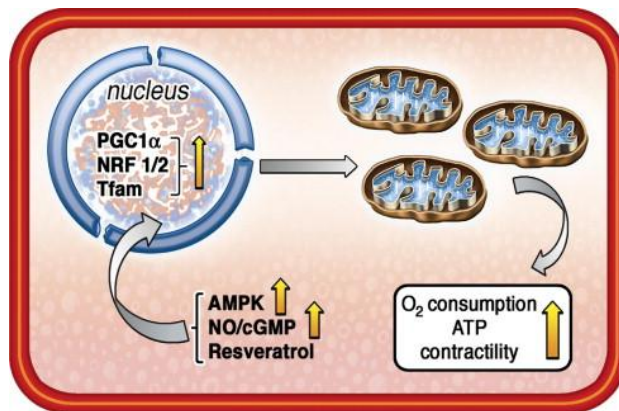
Анализ экспрессии генов

Сниженный уровень белка плакофиллина-2 (PKP2) в клетках пациента



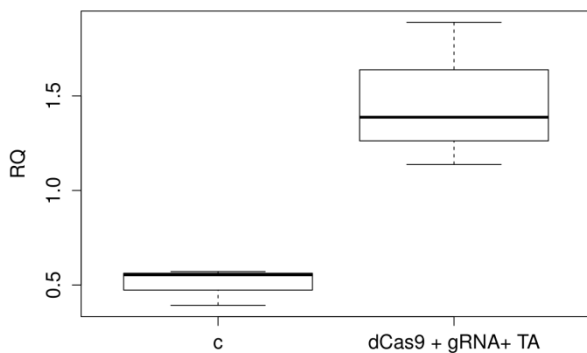


Восстановлении функции митохондрий с помощью активаторов транскрипции на основе CRISPR/dCas9

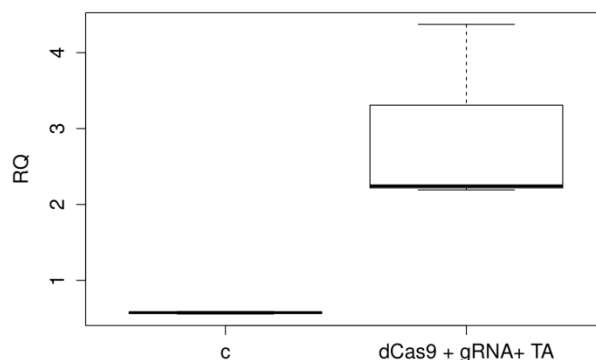


Активация экспрессии генов, регулирующих биогенез митохондрий

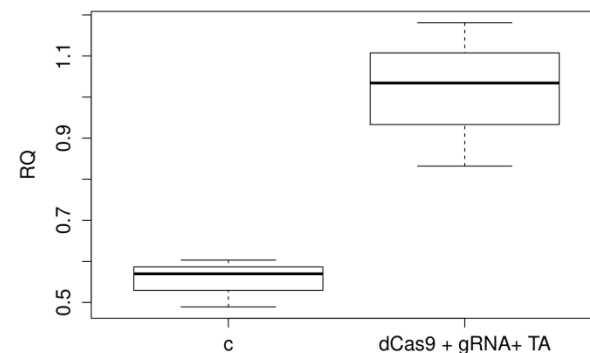
TFAM



PPARGC1A



NRF1



Спасибо за внимание!

