



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
Ч Е Л О В Е К А

Современные биофармацевтические подходы к преодолению нерешенных проблем сосудистой хирургии

Санкт-Петербург 2012



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
Ч Е Л О В Е К А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ:

новая лечебная

биофармацевтическая стратегия улучшения перфузии
ишемизированных тканей

с помощью оптимизации естественных биологических
процессов неоваскуляризации путем
введения различных лечебных агентов



ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ:

**Постгеномные технологии
(белковые молекулы)**

Клеточные технологии

Генные технологии

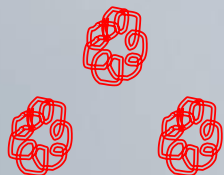
**Терапевтический
ангиогенез**

(лечебная
индукция
роста
сосудов)

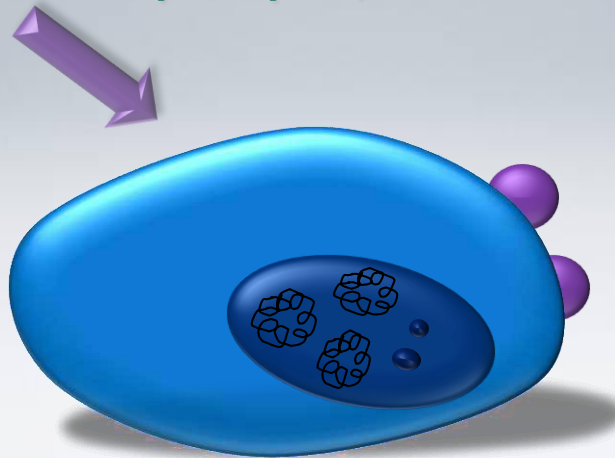
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИНДУКЦИИ РОСТА СОСУДОВ

ДНК-плазмиды с
терапевтическим
геном

3



Трансфекция in vivo



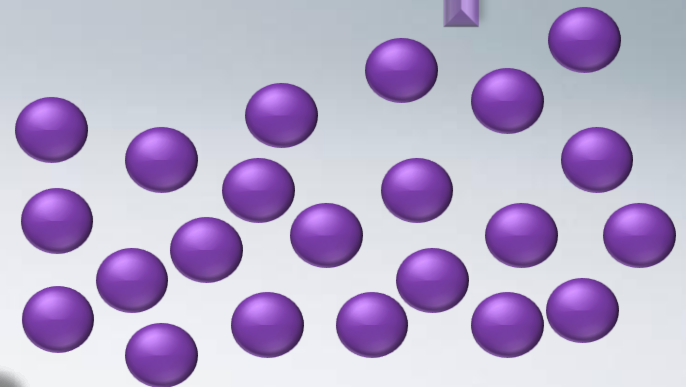
Клетки как «биореакторы»
терапевтического белка

2

Ангиогенез



Клетки-мишени



Ангиогенный фактор
(полипептид; белок)

1



Джеффри Иснер
1948-2001

Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. Lancet. 1996; 348(9024): 370-4.

Пациентка 71 года, получила 2000 мкг **плазмидной конструкции с геном VEGF165** в составе гидрогеля при проведении баллонной ангиопластики дистальной части подколенной артерии.

РЕЗУЛЬТАТ:
Через 4 нед. – развитие коллатералей на уровне коленного сустава, средней трети голени и лодыжки; улучшение кровотока в сегменте. изменения сохранялись и через 12 нед.

БЕЗОПАСНОСТЬ ГЕННОЙ АНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Автор, источник	Лечение	Летальный исход (n)	Побочные эффекты, в значительной степени связанные с лечением	Злокачественные опухоли (n)
Makinen et al., 2002	Аденовирусный и плазмидный липосомный VEGF165, 18/17/19*	1/1/1	АТ к Adv Ab	Нет
Kusumanto et al., 2006	Плазмидный VEGF165, 27/27	2/2	Нет	Нет
ИСКЧ, 2010	Плазмидный VEGF165, 45	Нет	Нет	Нет
Rajagopalan et al., 2003	Аденовирусный VEGF121, 40/32/33	0/0/1	Отек 0/2/1	2/0/1
Nikol et al., 2008	Плазмидный FGF-1 51/56	6/13	Ретинопатия 1/0	3/3
Rajagopalan et al., 2007	Ad2/HIF-1a/VP16 34/7	3/2	Гриппозные симптомы	Нет
Grossman et al., 2007	Плазмидный Del-1 52/53	1/2	Нет	1/1
Powell et al., 2008	Плазмидный HGF 27/25/26/26	2/1/2/1	Ретинопатия 0/0/1	0/1/2/2

* Вектор 1/ вектор 2/ контроль или путь введения 1/путь введения 2/ контроль

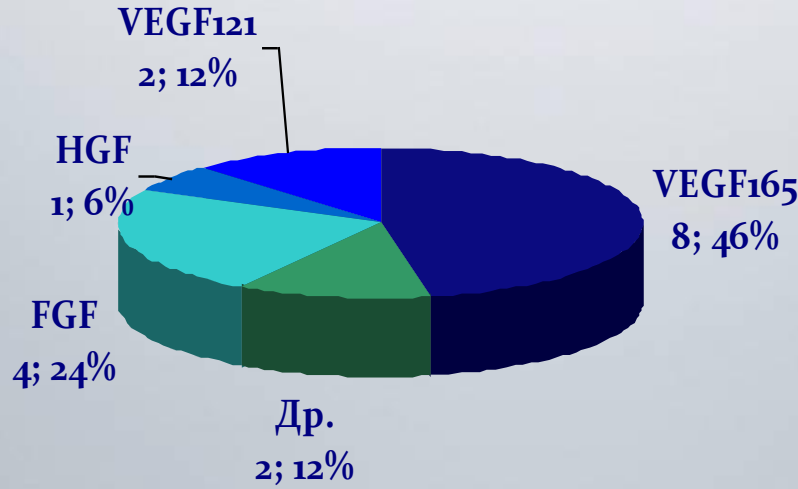
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННОЙ АНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Автор, источник	Лечение	Эффективность
Makinen et al., 2002	Аденовирусный и плазмидный липосомный VEGF165, 18/17/19*	Доказана
Kusumanto et al., 2006	Плазмидный VEGF165, 27/27	Доказана
ИСКЧ, 2010-2011	Плазмидный VEGF165, 125/25	Доказана
Rajagopalan et al., 2003	Аденовирусный VEGF121, 40/32/33	Не доказана
Nikol et al., 2008	Плазмидный FGF-1 51/56	Доказана
Belch et al., 2011	NV1FGF 259/266	Не доказана
Rajagopalan et al., 2007	Ad2/HIF-1a/VP16 34/7	Требуются дополнительные исследования
Grossman et al., 2007	Плазмидный Del-1 52/53	Требуются дополнительные исследования
Powell et al., 2008	Плазмидный HGF 27/25/26/26	Требуются дополнительные исследования

- Вектор 1/ вектор 2/ контроль или путь введения 1/путь введения 2/ контроль
- 2 фаза КИ



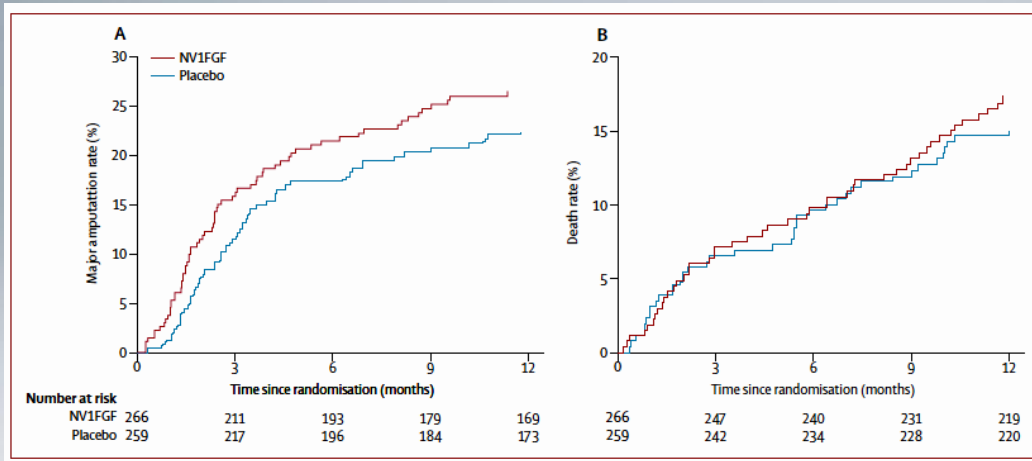
ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК
ЧЕЛОВЕКА



VEGF165

TAMARIS

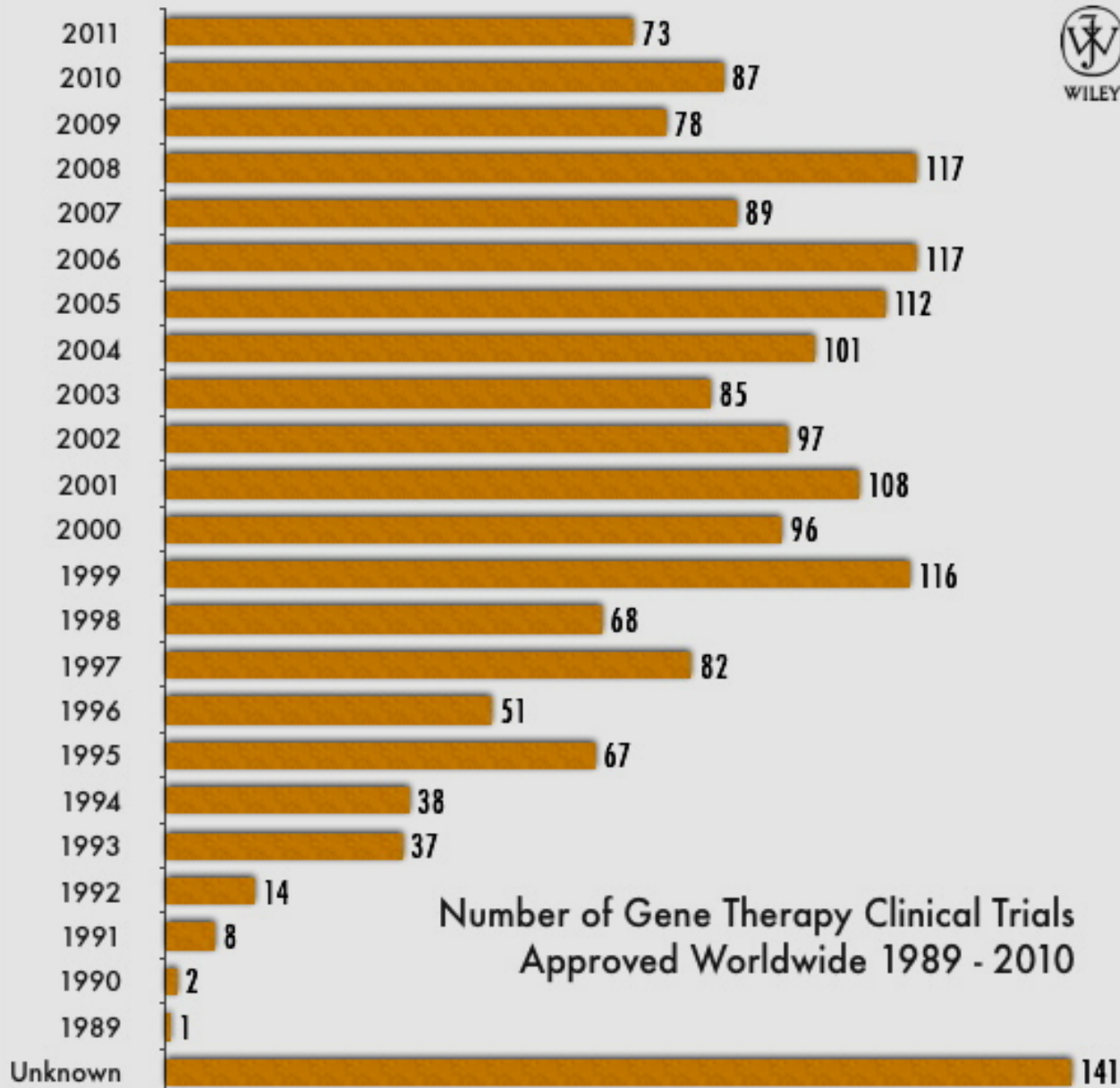
Belch J., Hiatt W.R., Baumgartner I. et al.
Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia.
 Lancet4;377(9781):1929-37



COLLATEGEN

Shigematsu H., Yasuda K., Iwai T. et al.

Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia. Gene Ther.;17(9):1152-61





ИНСТИТУТ
СТВОЛОВЫХ
К Л Е Т О К
Ч Е Л О В Е К А