

Далека ли российская наука от Большой фармы?

Иностранные разработчики, российская фундаментальная наука и отечественный биотех демонстрируют возможности эффективного партнерства

Из расхожего мнения следует, что фармацевтическая наука страшно далека не только от народа, но и вообще от российского бизнеса. Впрочем, относительно недавно появились проекты, объединяющие возможности международных компаний, занимающихся разработкой новых лекарственных препаратов, с одной стороны, и российской фундаментальной науки и российского биотеха, с другой. Хотя проекты такого рода пока можно пересчитать по пальцам и заранее обсуждать их не принято, дабы не сглазить, над некоторыми уже можно приоткрыть завесу тайны. И здесь нет необходимости пользоваться слухами: ряд компаний вполне открыто говорит о своих новейших разработках, пусть даже еще не доведенных до стадии коммерциализации.

В частности, компания Roche, реализующая один из проектов по модели «международного разделения труда» в партнерстве с ЦВТ «ХимРар», представленного в этом проекте российской компанией «Вириом», сочла возможным проинформировать СМИ и через них широкую фармацевтическую общественность о промежуточных результатах разработки инновационного препарата для лечения ВИЧ-инфекции.

Отметим, что несколько «мультинационалов» (Roche, Gilead, MSD) в разное время приступали к разработкам препарата (возможно, целого класса новых препаратов) для лечения ВИЧ-инфекции. Пример создания препарата с улучшенными свойствами для лечения ВИЧ-инфекции под рабочим названием «VM-1500» показателен не только тем, что он реализуется в творческо-финансовом альянсе международной фармкомпании, российской инвестиционной группы и российского фармпроизводителя, но и тем, что в рамках этого проекта многое было сделано впервые.

Как все начиналось

Слово «видение» может считаться высокопарным, но в судьбе препарата, проходящего клинические исследования в России под кодовым названием «VM-1500», именно оно сыграло решающую роль. В 2009 г., когда эта история начиналась, прецедентов передачи международной биотехнологической компанией технологий российскому партнеру не было. Именно в том году компания Roche через свое представительство в России начала переговоры с Центром высоких технологий «ХимРар» (впоследствии создавшим специально для проектов в области вирусологии компанию «Вириом») о возможности передачи в разработку (с целью последующей коммерциализации) молекулы, разработанной компанией Roche. Эта молекула оценивалась как перспективная для разработки препарата против ВИЧ-инфекции.

С тех пор ситуация существенно изменилась: появилась стратегия «Фарма-2020», в которой важная роль отведена трансферу и развитию биотехнологий в России. Кроме

того, несколько западных биотехнологических компаний заключили с российскими партнерами сделки по трансферу технологий.

В 2009 г. сделка перешла в стадию реализации. «ХимРар», уже имея на тот момент успешный опыт реализации проектов в сфере фарминноваций и опыт инвестиций в этой сфере (что очень важно для иностранного партнера), создал компанию «Вириом». На момент получения молекулы «для развития» компания «Вириом» не имела конкурентного преимущества, т.к. молекула не была первой и уникальной на рынке.



Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы уже существовали как класс, и несколько компаний вели параллельные разработки. В этих условиях ставка была сделана на то, чтобы создать одну из лучших молекул в этом классе.

На момент, когда молекула была принята в разработку, в России еще не существовало адекватного законодательного регулирования, в частности, применительно к трансферу зарубежных технологий на стадии доклинических исследований. Лишь совсем недавно в РФ на законодательном уровне было признано, что данных доклинических исследований, полученных за рубежом, достаточно для передачи технологии и создания регистрационного досье препарата в России. Тогда же многие исследования приходилось проводить повторно в принятом в нашей стране формате и формировать новое регистрационное досье для подачи в регуляторные органы. Еще одной сложностью было отсутствие в России опыта проведения клинических исследований (КИ) ранних фаз применительно к инновационным препаратам. Изначально планировалось проводить КИ ранних фаз только в России, но пришлось перейти к международным исследованиям, что позволило существенно быстрее получить убедительные данные по безопасности и эффективности как на локальном, так и на международном уровне.

Основания для сдержанного оптимизма

Итак, почему препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, к каковым относится препарат «VM-1500», потенциально может сыграть большую роль в лечении ВИЧ-инфекции?

Первичные исследования доказали, что препарат обладает устойчивостью к мутациям вируса, но еще предстоит подтвердить это на более обширной группе пациентов. По предварительным данным исследований эффективности и безопасности, препарат понижает концентрацию вируса в организме человека до незначимых уровней. Однако в разработке новых подходов к ВИЧ-терапии необходимо учитывать, что на сегодня ни один препарат не способен решить проблему подавления инфекции в одиночку. Сейчас проводятся исследования взаимодействия с другими препаратами, применяемыми для

лечения ВИЧ-инфекции. В целом прогнозы относительно эффективности и безопасности разрабатываемой молекулы, сделанные еще в 2009 г. при обсуждении возможной сделки между компаниями Genentech/Roche и «ХимРар», на настоящий момент подтверждены результатами клинических исследований. Поэтому уже вполне оправданно рассмотрение препарата «VM-1500» не только как потенциально наиболее эффективного в своем классе, но и как ведущего в комбинированной терапии ВИЧ-инфекции.



По словам Николая Савчука, компания «Вириом» планирует осуществить клинические исследования III фазы и зарегистрировать новый препарат для терапии ВИЧ-инфекции в ближайшие два-три года, а вывести его на рынки других стран — в пределах трех-пяти лет. Более того, г-н Савчук раскрыл намерение зарегистрировать препарат в России как основу для будущих комбинаций, поскольку «Вириом» за короткое время из компании одного препарата уже превратился в специализированную фармкомпанию (Specialty Pharma), разрабатывающую целый портфель препаратов.

Если обсуждать цену вопроса, то г-н Савчук приводит следующие данные: I этап предклинических и клинических исследований обошелся «Вириому» примерно в 10 млн долл. На проведение расширенных КИ и лонч компания потратит, по собственной оценке, еще 35—40 млн долл.

Пока еще рано говорить о готовом препарате, но можно уверенно заявлять о существовании предпосылок для финишного рывка.

«Кимберлитовые трубки» новых классов препаратов

Похоже, что некоторые разработчики целенаправленно создают новые классы препаратов. Для части из них это становится своеобразным «коньком», особенно в сотрудничестве как с российским фармбизнесом, так и с передним краем российской фундаментальной науки. В частности, Roche летом этого года запустила проект по разработке принципиально новых технологий для одного из самых востребованных в Фарме класса препаратов — моноклональных антител.

В человеческом организме переход от здорового состояния к болезни обычно сопровождается выработкой специфических белков. Важная часть из них — антитела — призваны распознавать и обезвреживать вредоносные агенты — бактерии, вирусы, раковые клетки и т.д., которые являются причиной заболевания. Антитела являются привлекательными терапевтическими агентами, поскольку обладают высокой

специфичностью воздействия. Однако для создания эффективного лекарственного препарата из большого количества различных антител в организме человека необходимо отобрать только те молекулы, которые имеют нужные для лечения свойства, а возможно, и наделить новыми качествами или структурными особенностями, делающими их еще более мощными терапевтическими агентами. Для понимания характеристик антител нужно тщательно изучить их структуру и свойства. Камень преткновения заключается в том, что существующие на данный момент подходы к изучению антител длительны по времени и очень трудоемки: изучение одной молекулы занимает не менее трех месяцев. Что уж говорить о создании более разнообразного «репертуара» из нескольких антител?! Такого метода пока просто нет.

Совсем недавно был опубликован новый научный подход быстрого и эффективного анализа больших «библиотек» антител и получения информации о структуре белковой молекулы. Можно было бы возрадоваться и выдохнуть с облегчением: казалось бы, проблема разработки терапевтических антител решена. Но не все так просто: чтобы применить новую технологию — дать фармкомпаниям в руки практический метод отбора специфических антител, подходящих для лечения по свойствам и качествам, а еще лучше — наделяющий их новыми нужными свойствами, научная идея требует серьезной доработки и последующей оптимизации экспериментальных методик. А самое главное — разработки не существующего на настоящий момент биоинформационного анализа данных.

Хорошей новостью может служить то, что биоинформатика в Россию уже пришла.

О неизбежности применения биоинформационных методов в R&D

Очень краткий курс биоинформатики мог бы выглядеть так: с середины 1990-х гг. в мире стремительно растет доля вычислительных работ в биологии. Сейчас до 30% и более биологических исследований основано на вычислениях. В сфере информатики, по оценке Павла Певзнера, вращается около 30 млрд долл. США; эта сумма будет расти. Именно здесь в ближайшие годы ожидаются наиболее революционные «прорывы».

В России одной из ведущих в разработке биоинформатических методов является лаборатория алгоритмической биологии на базе недавно созданного Центра бионанотехнологий Санкт-Петербургского академического университета (СПбАУ). Эта лаборатория, созданная всего три года назад, уже признана во всем мире ведущей в сфере биоинформатики.

В ходе реализации совместного проекта Genentech займется отработкой и усовершенствованием экспериментальных аспектов метода, а ученые СПбАУ создадут алгоритмы биоинформационного анализа и программное обеспечение для обработки огромного количества полученных данных.



Без сочетания вычислительных технологий с экспериментальными «чтение» — молекулярный анализ моноклональных антител — занимало несколько месяцев, иногда попытки «прочтения» и вовсе оказывались провальными. По словам г-на Певзнера, вычислительные технологии часто являются единственным способом описания и сборки прочтенных данных и создания не существующих до настоящего времени «библиотек» антител. В частности, проф. Певзнер сообщил, что на предыдущем этапе работы благодаря применению биоинформационных технологий удалось расшифровать и проанализировать «прочитанные» результаты по одной молекуле за 48 часов.

Технологий для «чтения» поликлональных антител пока и вовсе не существует, и задача их создания — намного сложнее, чем для антител моноклональных. Но эту задачу необходимо решать сейчас, если думать о препаратах, которые могут быть созданы через 10—15 лет. Для ее решения требуются серьезные инвестиции, в т.ч. со стороны ведущих фармпроизводителей. Г-н Петрович прямо говорит о том, что «компания Roche считает оправданной поддержку подобных научных разработок в сфере протеомной биоинформатики. При развитии ситуации по позитивному сценарию мировая наука и прикладная Фарма получат новую технологию создания моно- и поликлональных антител в течение трех-четырёх лет». Важно отметить, что проект получил активную поддержку в лице ректора СПбАУ, лауреата Нобелевской премии акад. Жореса Алферова.

Перспектива применения данной технологии в работе с «библиотеками» поликлональных антител позволит заглянуть в «кладовые» самого организма, прочитав кусочек «репертуара» антител, которые производит человеческий организм в ответ на инфекцию, а этих антител — миллионы. Если удастся узнать состав всех участников «оборонительного движения» в ответе организма человека на инфекцию, это будет колоссальный прорыв. Станет понятно, вырабатывается ли в организме конкретного человека определенное антитело для борьбы с определенной инфекцией. Можно будет перейти от применения, условно говоря, одной «пули» (моноклонального антитела) к применению нескольких «пуль» (поликлонального антитела).

Разработчики считают, что внедрение этой новой технологии и разработка в связи с ней новых биоинформационных методов не только предоставит быстрый, качественный и надежный способ селективного отбора антител с улучшенными свойствами для дальнейшего использования в терапии, но также в перспективе позволит отойти от

классической схемы выработки антител с использованием лабораторных животных и даст возможность «выбирать» нужное антитело непосредственно у человека.

Автор: **Татьяна Кублицкая**