

НОВЫЙ СПОСОБ + НОВЫЕ МИШЕНИ

профессор, д.м.н. Эпштейн О.И.

**Генеральный директор компании
ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»**

Волгоград 2010

Исследования механизмов действия СМД антител in vitro

Контрактно-исследовательские организации, проводившие исследования:

1. CEREP S.A. (Франция).
2. EUROSCREEN S.A. (Бельгия).

Методики:

- ✓ оценка связывания лигандов с рецепторами методом радиолигандного анализа.
- ✓ оценка функциональной активности рецепторов различными методами:
 - оценка концентрации внутриклеточных мессенджеров (цАМФ, Ca⁺⁺)
 - оценка активности ядерных транскрипционных факторов и др. рецептор-ассоциированных внутриклеточных изменений
- ✓ оценка экспрессии рецепторов на поверхности клеток
- ✓ оценка активности ферментов
- ✓ оценка продукции цитокинов

Изученные мишени:

✓ Рецепторы:

рецепторы серотонинергической, дофаминергической, ГАМК-ергической систем; NMDA, сигма-1, сигма-2, ИФН γ , ФНО α , AT1 ангиотензина II, инсулина рецепторов и др.

✓ **Цитокины:** ИФН гамма, ФНО альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.

✓ **Ферменты:** NO синтаза, гуанилил циклаза, JAK киназы, ERK киназы и др.

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

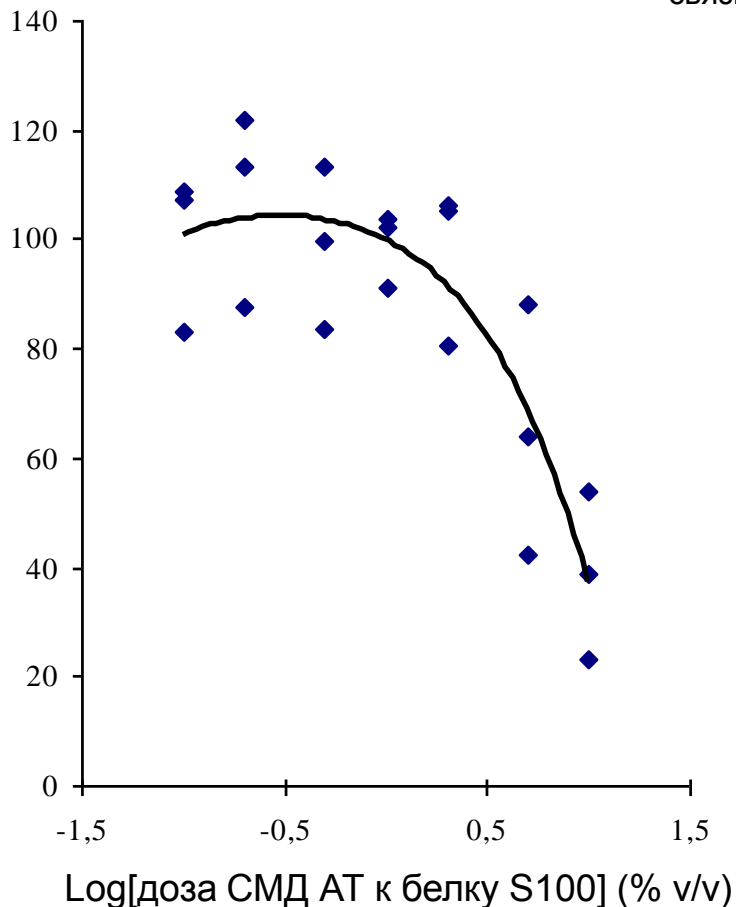
- ✓ Препараты являются аллостерическими модуляторами рецепторов, влияя на связывание лигандов с рецепторами и изменяя функциональную активность рецепторов
- ✓ Препараты увеличивают число рецепторов, экспрессируемых на клеточной мембране.

СМД антител к белку S100 и σ -1 рецептор

Серер S.A. (Франция)

Кривая зависимости доза-
эффект СМД антител к белку
S100

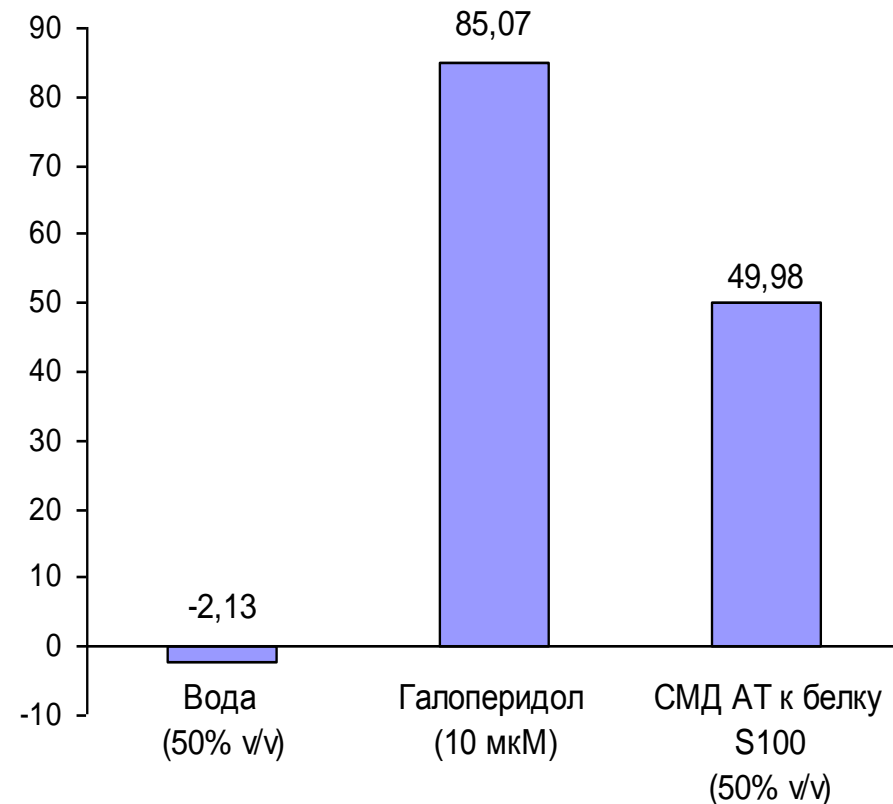
% специфического связывания
 [^3H]пентазотоцина с σ -1 рецептором



Euroscreen S.A. (Бельгия)

Ингибирование связывания
стандартного лиганда
([^3H]пентазотоцина) с σ -1
рецептором

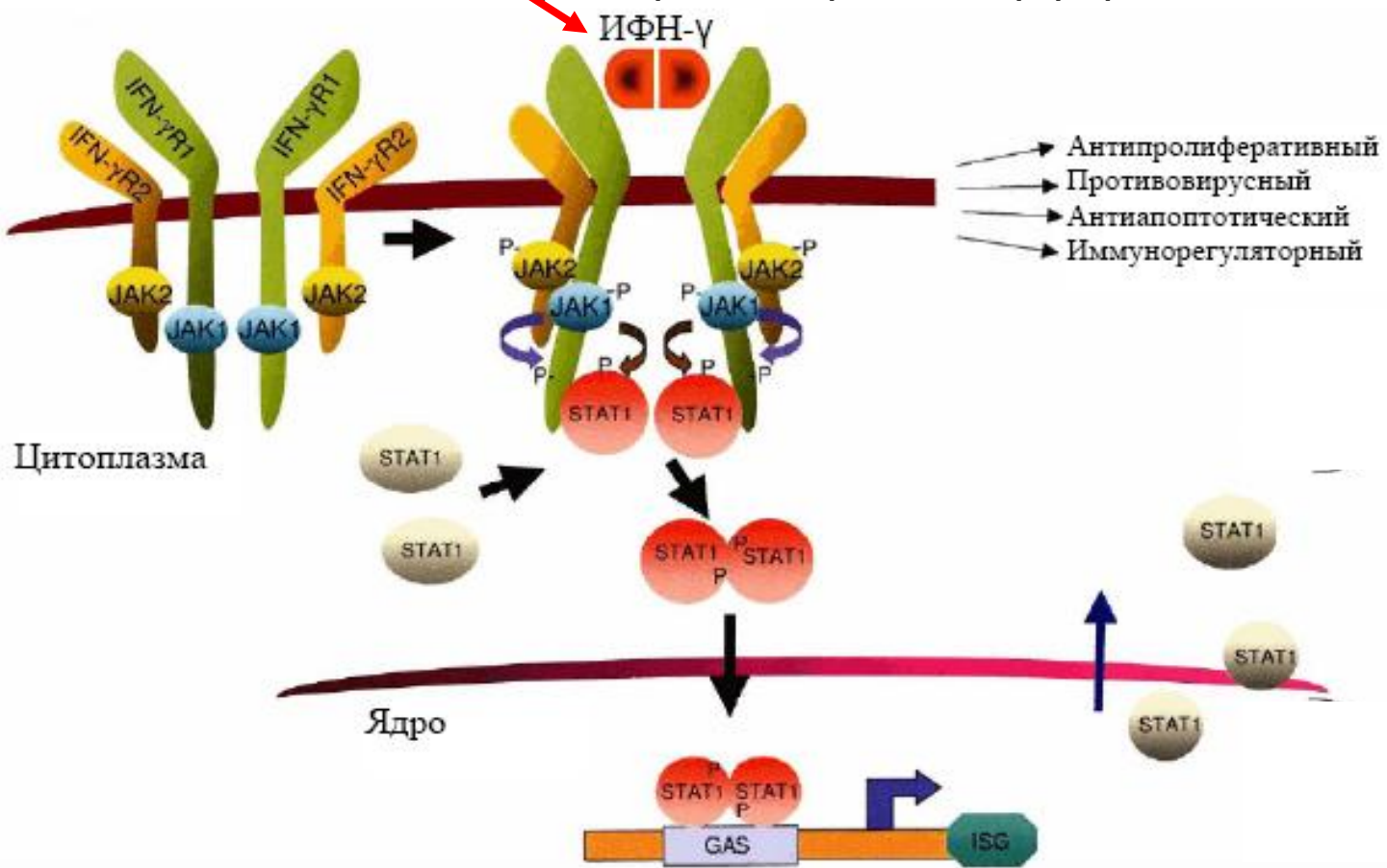
% ингибирования специфического
связывания [^3H]пентазотоцина с σ -1
рецептором



РЕЦЕПТОР ИНТЕРФЕРОНА ГАММА И ИНТЕРФЕРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ БЕЛКИ

Euroscreen S.A. (Бельгия)

Анаферон на **53%** увеличивает количество интерферона гамма, связавшегося с рецептором интерферона гамма, а также увеличивает количество экспрессированных на клеточной мембране рецепторов интерферона гамма



Общие свойства СМД (сверхмалых доз)

частный случай №1

1796 г.

гиперэргические
реакции на СМД

ГОМЕОПАТИЯ

индивидуальная
терапия

апробация на
здоровых

эффективность без доказательств
(альтернативная медицина)

современные доказательные экспериментальные методы

1980 – 2010 гг

1. наличие биологической
активности и ее особенности

а) полимодальный характер

б) редуцированный эффект

2. Роль технологии (проблема
«памяти растворителя»)

частный случай №2

1996 г.

модифицирующие эффекты СМД

БИПАТИЯ

ФЕНОМЕН СМД АНТИТЕЛ

1998

классическая
«таргетная» терапия

классическая
апробация

Многоэтапное приготовление сверхразбавленного раствора для использования его модифицирующих свойств

Использование преимуществ модифицирующего эффекта

Классические доказательства эффективности и безопасности лекарственных средств; стандартизация



АКТИВНАЯ ФОРМА ВЕЩЕСТВА

! специфическое модифицирующее воздействие на мишень !

ЧТО?

МОДИФИЦИРУЮЩИЙ

ЗАЧЕМ?

ЭФФЕКТ

ГЛАВНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО – особый характер воздействия на мишень

ГЛАВНОЕ ОТЛИЧИЕ – независимость эффекта от количества исходного вещества в лекарственной форме



сверхмалая доза – не «цель», а «средство»

ОБЪЕДИНЕНИЕ 2х ФАРМАКОПЕЙНЫХ ТЕХНОЛОГИИ

технология получения
аффинно-очищенных
антител

технология приготовления
сверхразбавленных
растворов



физиологические особенности антител

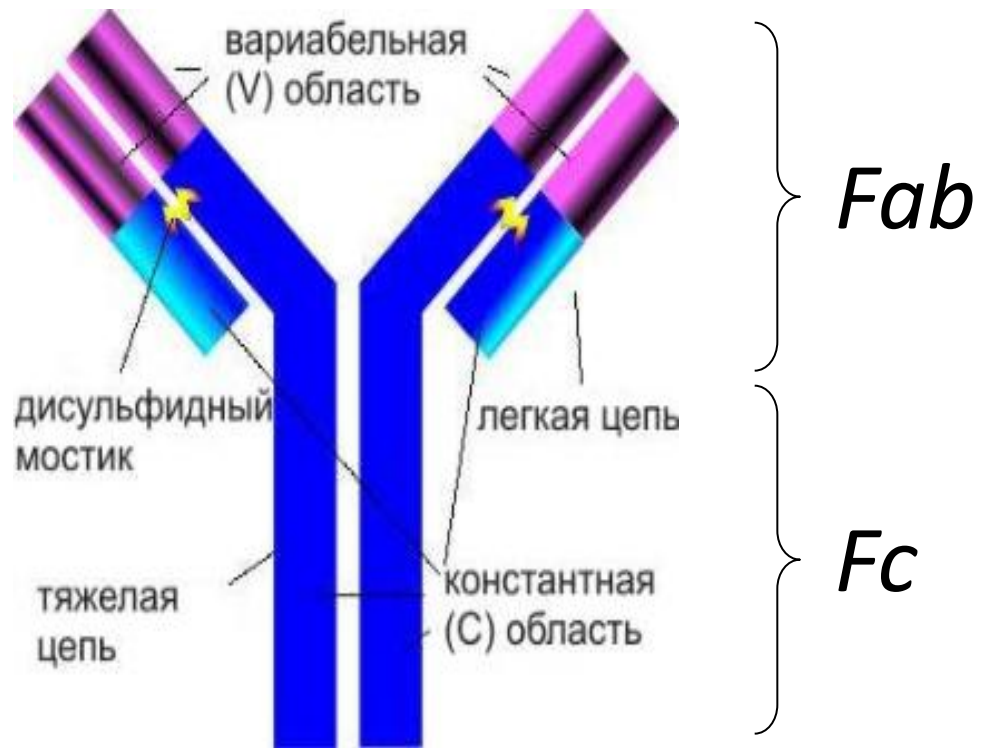
1. Мишень – эпитоп
2. Особенности кодирования
3. Двойственная структура
4. Антиидиотипическая сеть
5. Индивидуализированное действие (возможно)

СТРУКТУРА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Клетки, содержащие рецепторы к Fc фрагменту Ig

- В-лимфоциты
- Естественные киллеры
- Макрофаги
- Нейтрофилы
- Эозинофилы
- Базофилы
- Моноциты
- Дендрические клетки
- Тромбоциты
- Клетки Лангерганса
- Тучные клетки
- Гепатоциты
- Эпителиальные клетки
- Мезангиальные клетки
- Фолликулярные дендритные клетки

*Ivan E. et. al (2006), Otten M.A et. al (2004),
Gosset P. et. al (2001), Honda Z. (2006)*



Модифицирующий феномен СМД антител

Преимущественно
биологические эффекты

патогенетическая терапия -

модификация биологического пути:

- Экспрессия антигена
- Взаимодействие с рецептором (или с иной мишенью)
- Внутриклеточные эффекты
- Нормализация уровня естественных аутоантител

Преимущественно
физико-химические эффекты

модификация стандартной ИФА методики

Возможности контроля

- Контроль технологического процесса
- Контроль стандартных разведений
- Контроль готовой лекарственной формы

Дополнительные доказательства

Модификация фармакокинетической кривой

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
АКТИВНОЙ ФОРМЫ АНТИТЕЛ
аллостерическая модуляция
мишеней

прямая

*в присутствии естественных
аутоантител*

Преимущества

1. Использование особых физиологических свойств антител
2. Виртуальный скрининг
3. Отсутствие токсичности, формирование толерантности, привыкания и пристрастия
4. Возможность оказания нормализующего воздействия на любую мишень



Использование
новых мишеней



Лечение
резистентных
случаев



Нормализующий
(модулирующий) эффект
(новые фармакологические
свойства)

5. Высокая эффективность

- СПИД
- Хроническая сердечная недостаточность
- Грипп
- Аденома предстательной железы
- Ожирение