

Опыт разработки моделей для оценки специфической активности генотерапевтических лекарственных препаратов

Оганова М.А.

Руководитель направления экспериментального
моделирования и доклинической разработки
лекарственных средств

Рекомендации нормативной документации



**EMA/CHMP/GTWP/125459/2006
GUIDELINE ON THE NON-CLINICAL
STUDIES REQUIRED BEFORE FIRST
CLINICAL USE OF GENE THERAPY
MEDICINAL PRODUCTS**

1. Фармакодинамическое “Proof of concept studies” – исследование для получения данных, подтверждающих потенциальный клинический эффект или связанный с ним биологический эффект/молекулярный механизм действия.

**EMA/CAT/80183/2014
Guideline on the quality, non-clinical
and clinical aspects of gene therapy
medicinal products**

2. Использование видов животных и моделей, подходящих для того, чтобы показать, что последовательность нуклеиновых кислот достигает намеченной цели (органа-мишени или клеток) и обеспечивает предполагаемую функцию.

3. Должна показана экспрессия гена в целевом органе.

Спинальная мышечная атрофия

Healthy individual



100% Functional SMN protein



~ 10% Functional SMN protein
~ 90% Truncated SMN Δ 7 protein

SMA Patient



0% Functional SMN protein



~ 10% Functional SMN protein
~ 90% Truncated SMN Δ 7 protein

Модель СМА



Модель SMN Δ 7

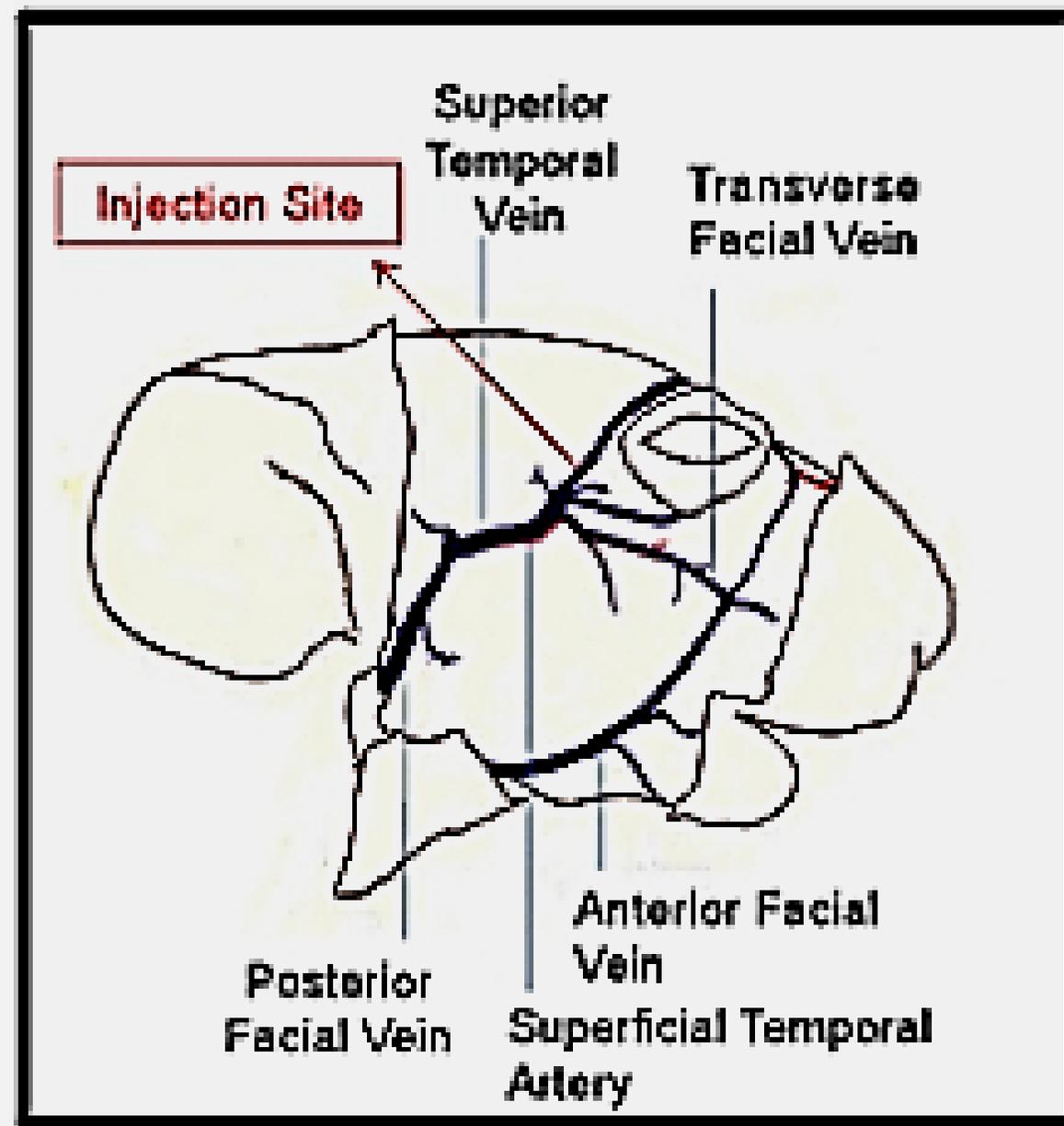
Модель воспроизводит невропатологию и симптомы, сходные с теми, что наблюдаются у пациентов, страдающих СМА

Животные без лечения погибают на 13-22 день после рождения

Введение препаратов необходимо начинать как можно раньше, в 0 или 1 день после рождения

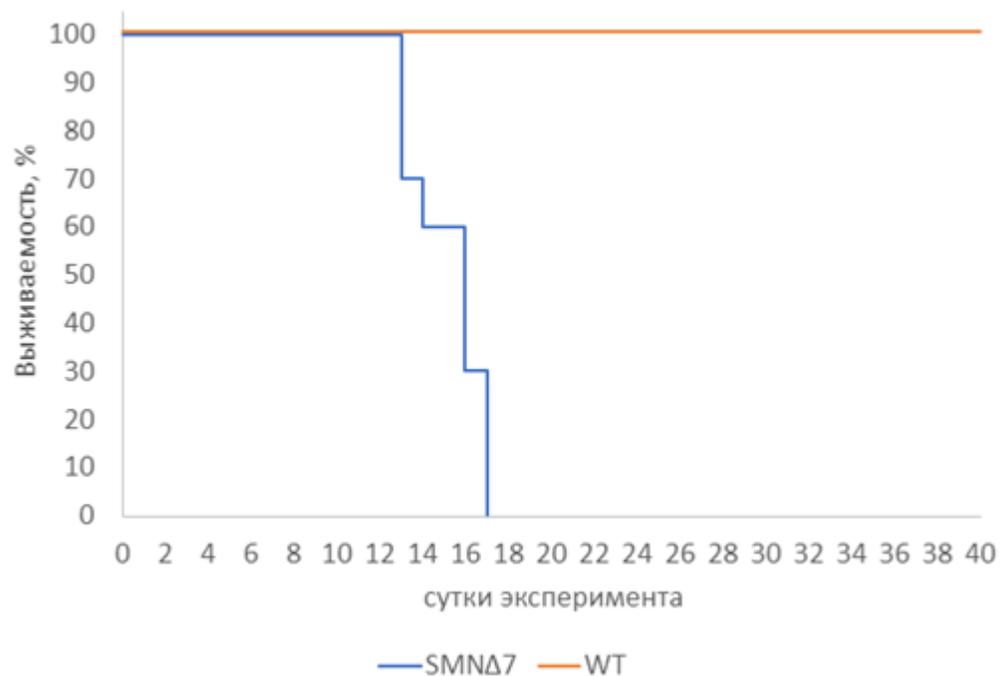


Новорожденные мышцы

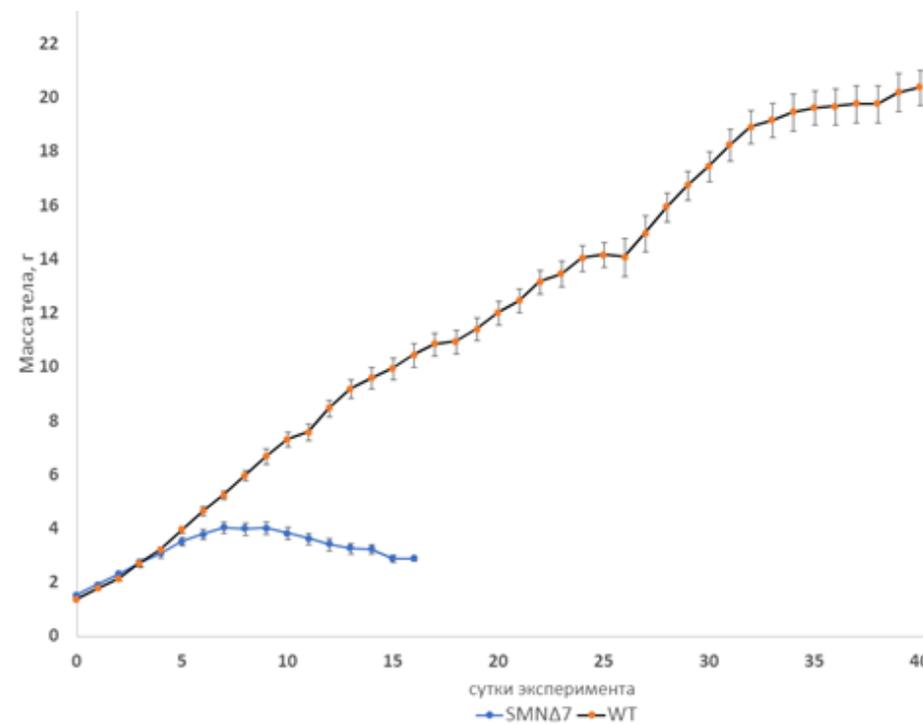


Критерии оценки эффективности

Выживаемость



Масса тела



Модель гемофилии В

- *C57BL/6-F9^{em1Smoc}*
- Внесена делеция в экзон 8 гена *F9*
- Гомозиготные по мутантному гену *F9* животные жизнеспособны и фертильны.

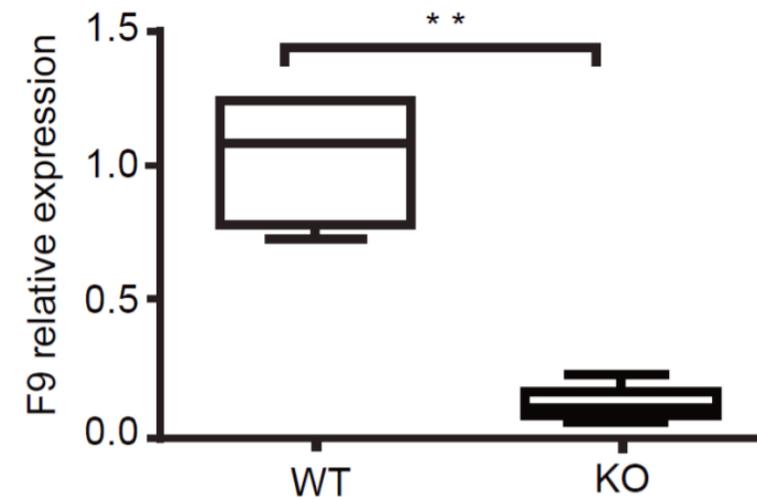
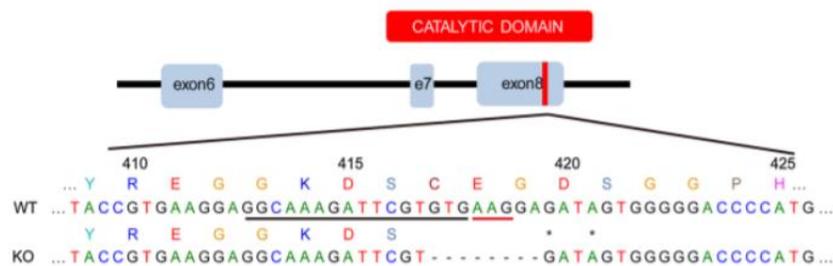
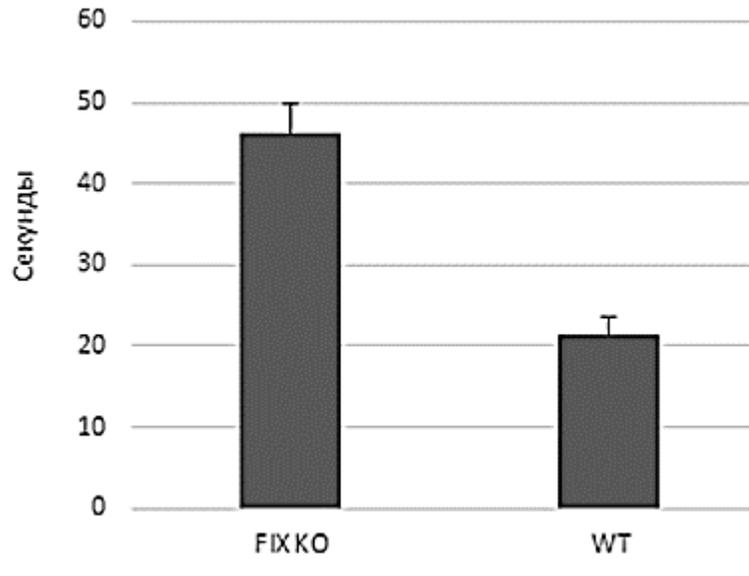


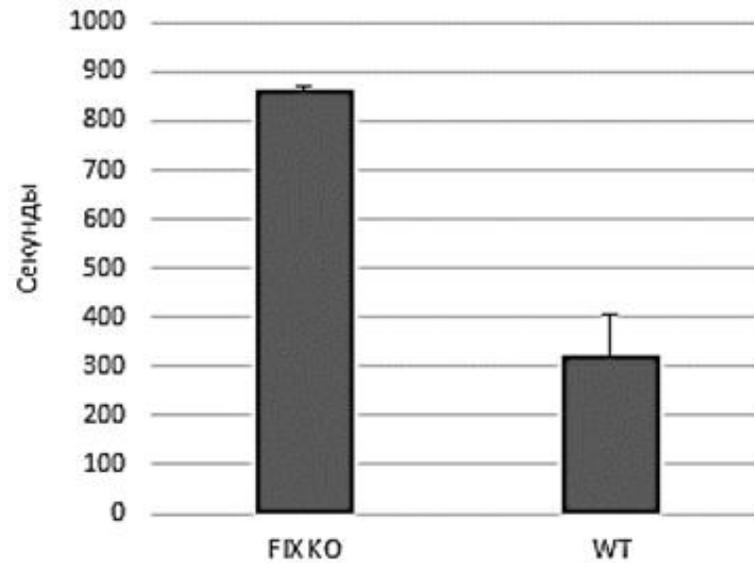
Fig8 Expression of F9 mRNA in the hepatic tissue of WT and KO mouse strains.

Критерии оценки эффективности

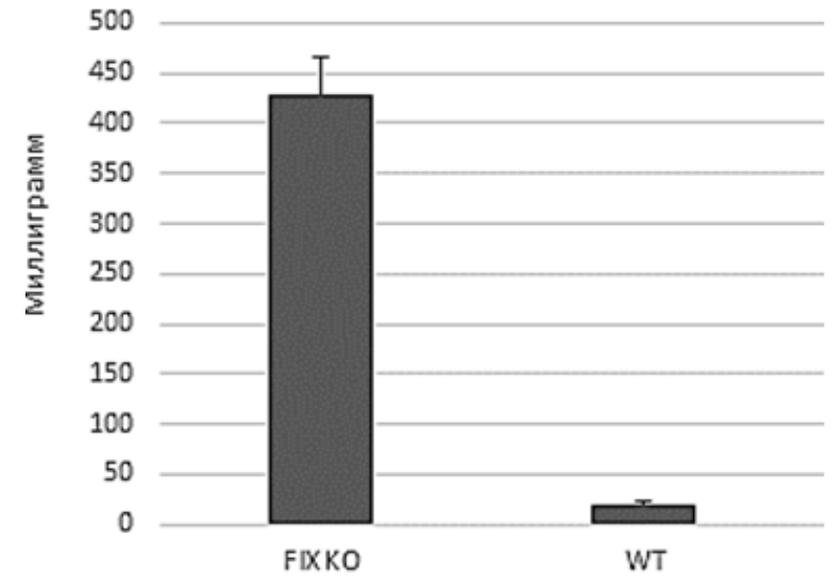
АЧТВ

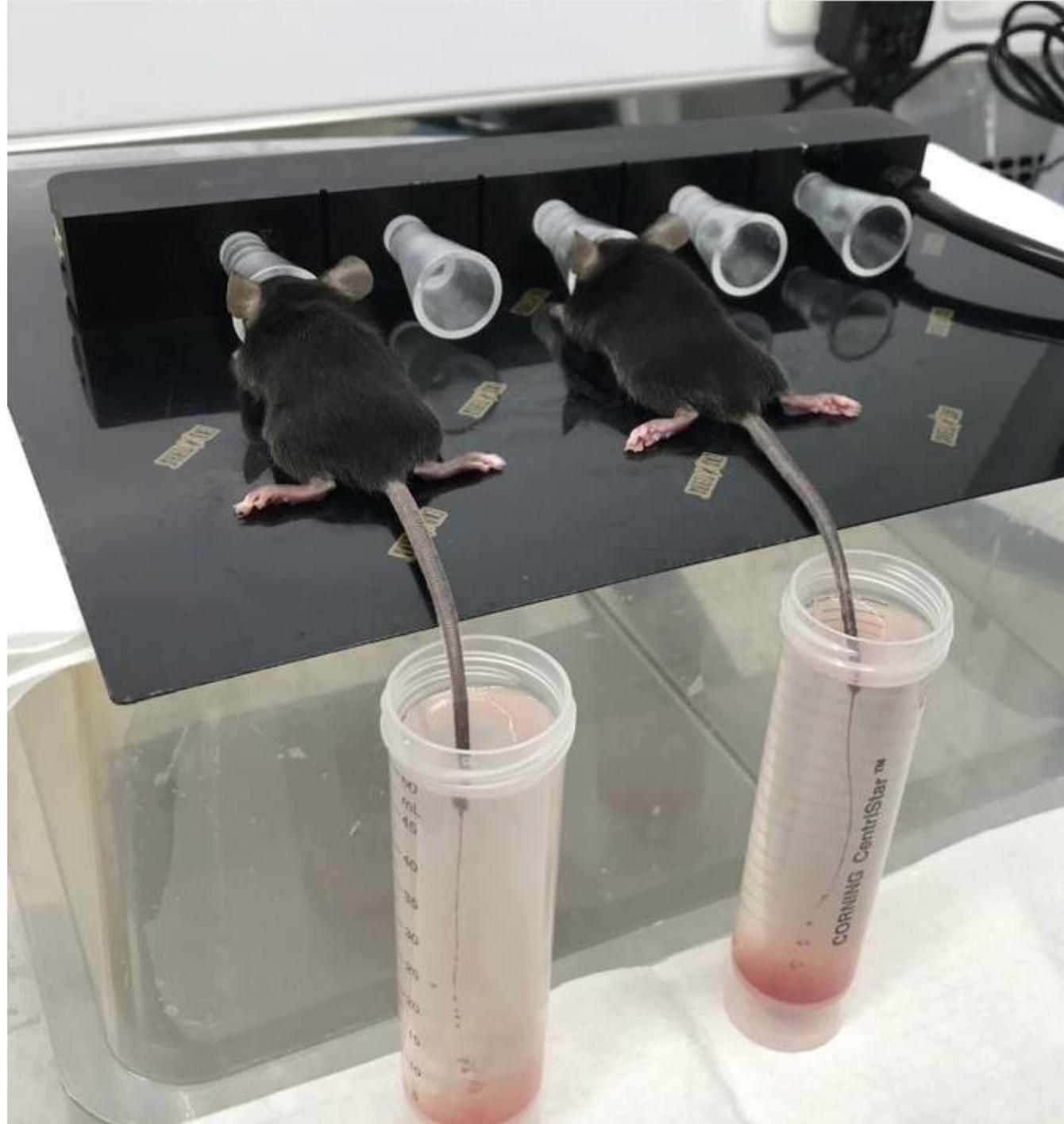


Время кровотечения



Масса кровопотери





Спасибо за внимание!