



БЕЛЫЕ НОЧИ

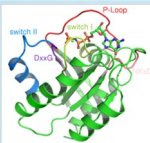
Петербургский международный
онкологический форум

«Система мониторинга качества воздуха в помещениях»

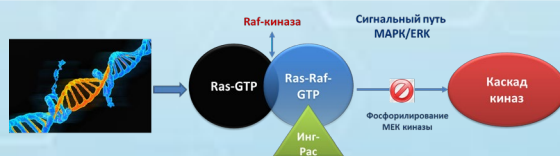
Кулинич Т.М., Гончаров С.В., Куколева Е.А., Кудинова Е.А., Пучков И.А., Гончарова О.И., Боженко В.К.

[illegible]

Ras - самый распространенный онкоген опухолей человека, на который не действует ни один из зарегистрированных препаратов. Мутации Ras, приводящие к гиперактивации сигнального пути MAPK/ERK, встречаются в 25% всех опухолей человека.



Структура белка Ras



Мутации генов Ras-ГТФаз приводят к тому, что Ras-киназа постоянно находится в комплексе с GTP. Двойной комплекс Ras-GTP с высокой афинностью связывает Raf-киназу, в результате чего образуется активный тройной комплекс Ras-Raf-GTP, который фосфорилирует MEK киназу и, тем самым, передает сигнал дальше по каскаду киназ.

Лекарственное средство «Инг-Рас» связывается с комплексом и препятствует его активации, тем самым ингибируя сигнальный путь MAPK/ERK, что приводит к остановке деления и апоптозу опухолевых клеток.

10/10/2019

Подход основан на технологии внутриклеточной доставки с помощью CPP (cell penetrating peptides) или интернализуемых пептидов.

Преимущества СРР:

- ✓ низкая иммуногенность
- ✓ высокая скорость проникновения (5-20 минут)
- ✓ не используется рецепторный путь
- ✓ возможность использования в онкологии в качестве векторов доставки определённых молекул с целью получения цитостатического и цитотоксического эффектов на опухолевых клетках

Основные преимущества препарата «Инг-Рас»:

- эффективная доставка в опухолевые ткани, благодаря технологии интернализуемых пептидов;
- высокая противоопухолевая активность (рак желудка, рак кишечника, немелкоклеточный рак легкого и пр.);
- низкая специфическая токсичность.



Протокол клинического исследования №2022-1-Инг-Рас

«Проспективное открытое нерандомизированное многоцентровое I-IIa фазы исследование с адаптивным дизайном безопасности, переносимости и первичной эффективности, с установлением максимально переносимой дозы препарата на основе ингибитора RAS-ГТФазы (Инг-Рас) для лечения пациентов с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом»

Препарат вводился двукратно с интервалом 7 дней с помощью внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC).

Дозирование препарата основано на весе пациента, измеренном утром в день введения препарата.

На I этапе исследования пациенты получали препарат в одной из следующих доз:

Когорта 1 (0,45 мг/кг), (n=4);

Когорта 2 (0,9 мг/кг), (n=3);

Когорта 3 (1,8 мг/кг), (n=4).

Время участия пациента в исследовании на этапе I - 32 дня (включая 3 дня скрининга).

На II этапе исследования пациенты (n=35) получали препарат в дозе 1,8 мг/кг, признанной оптимальной по результатам I этапа. Время участия пациента в исследовании на этапе II - 388 дней (включая 14 дней скрининга).

Результаты 1-го этапа:

Случаев и явлений дозозимитирующей токсичности зафиксировано не было ни в одной из когорт. Т.о. для проведения исследований 2-го этапа была выбрана доза Инг-Рас — 1,8 мг/кг

Подтверждена хорошая переносимость исследуемого препарата

Результаты 2-го этапа:

1. Подтверждена хорошая переносимость исследуемого препарата.
2. Уровень **общей выживаемости** в течение 1 года для пациентов, включенных в исследование, - 97,5%, на **46,7%** выше, чем в группе исторического контроля.
3. **Выживаемость без прогрессирования** в течение 1 года (83,34 %) для пациентов, включенных в исследование, на **27.72%** выше, чем в группе контроля (65,25%.)
4. Медианная выживаемость без прогрессирования составила 4.45 лет.

Выводы:

Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и высокий потенциал эффективности. Дальнейшие клинические исследования препарата Инг-Рас (пептидного ингибитора Ras-ГТФазы) могут иметь большое практическое значение для решения проблем увеличения срока жизни и снижения риска рецидивирования при перитонеальном канцероматозе.

Благодарность: Центру трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства Здравоохранения Российской Федерации за сопровождение проекта и помощь в поиске индустриальных партнеров.

Контрактно-исследовательской организации X7 Research за разработку протокола и сопровождение клинических исследований.

Контакты: Кулинич Татьяна Михайловна, e-mail: sobral@mail.ru. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

