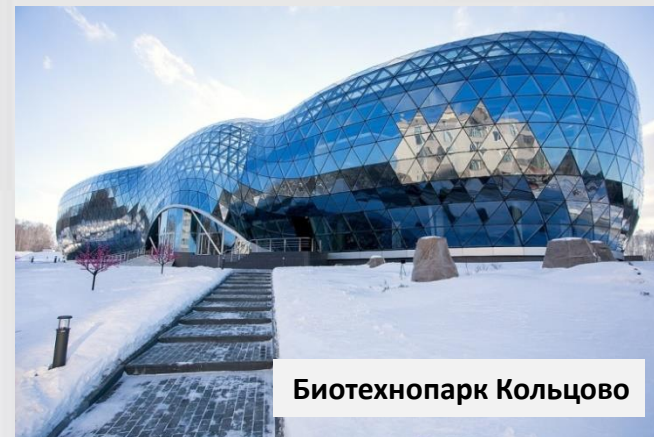


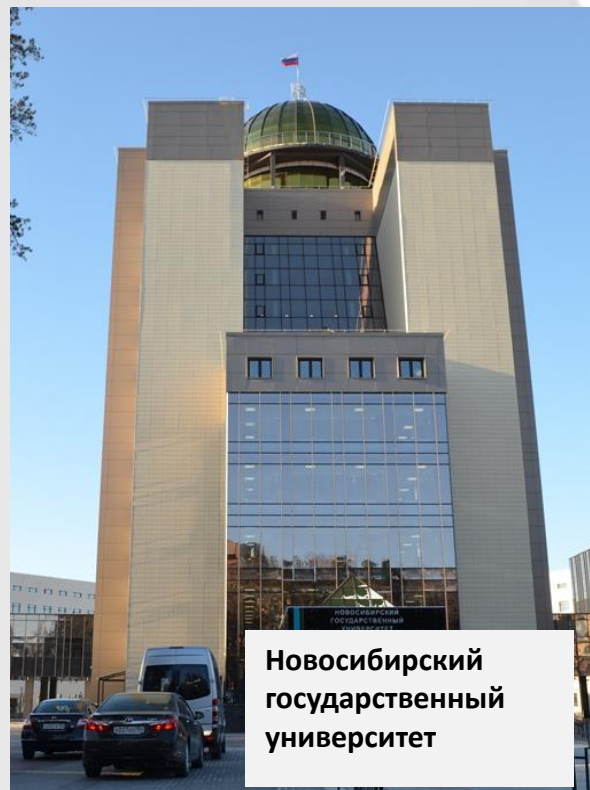
**НОВОСИБИРСКИЙ
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР:
ПРОЕКТЫ ПОЛНОГО ЦИКЛА**

**УНИКАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
КОМПЕТЕНЦИЙ**





Биотехнопарк Кольцово



**Новосибирский
государственный
университет**



НИИКИ СО РАМН



ИМКБ СО РАН



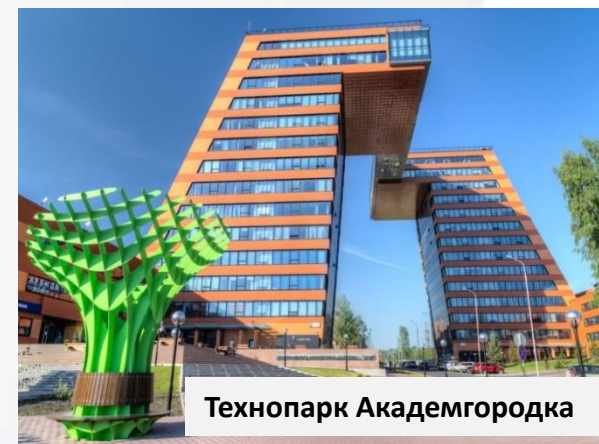
ИХБФМ СО РАН



ИЦИГ СО РАН



НИИПК им. Мешалкина



Технопарк Академгородка

НМЦ
им. Мешалкина

НИИТО

НГУ

НГМУ

НИИФКИ

↓
Центр
клеточных
технологий

ИХБФМ

↓
ЦНМТ

↓
Фабрика
биополимеров

ФИЦ ИЦИГ

↓
Центр
генетических
ресурсов

Академпарк

❖ МБС

❖ Биосан

❖ Биоссет

❖ Эконова

Биотехнопарк

❖ ГНЦ ВБ Вектор

❖ Вектор-Биальгам

❖ Sfm

ИМКБ

НЦКЭМ

НИОХ

БиоФарм - СибБиоМед

Исследовательские
институты СО РАН

Стартапы

Технопарки

Правительство
НСО

Производители

Инновационные продукты
для биотехнологии,
фармакологии и
медицины

Биотерапевтические препараты, разрабатываемые и производимые в ННЦ

Вакцины

ГНЦ ВБ Вектор Вектор-Биальгам

Онколитические вирусы

ГНЦ ВБ Вектор ИХБФМ НГУ
ИЦИГ НИИКЭМ

Белки, антитела

ИХБФМ НГУ СФМ

Терапевтические
нуклеиновые кислоты

ИХБФМ

Клеточные продукты

НИИФКИ ИЦИГ ИХБФМ
ИМКБ НМЦ им. Мешалкина

Окисленные декстраны

НИИКЭМ

Центр генетических ресурсов лабораторных животных ФИЦ ИЦиГ СО РАН

Технологическая структура

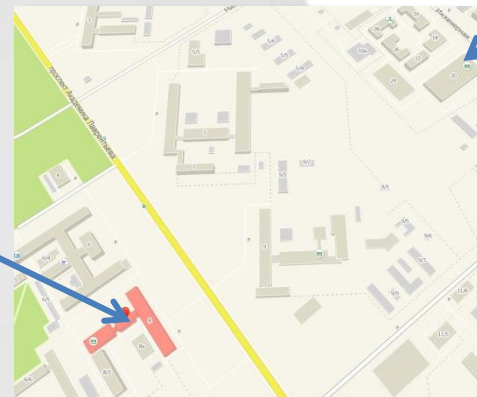


Площадка проекта: Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН



ИХБФМ

Академпарк



Технологический корпус введен в эксплуатацию в ноябре 2013 г.

Общая площадь

2593 кв.м

Чистые помещения (GMP)

447 кв.м.

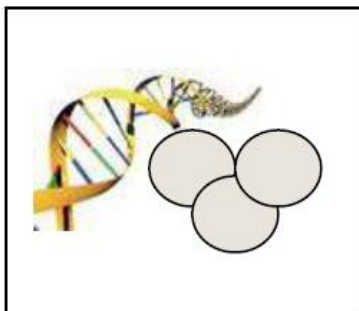
Фабрика биополимеров: успешное частно-государственное партнёрство

- Инновационные препараты и биодженерики.
- Серии для доклинических и клинических испытаний;
- Отработка и масштабирование технологий
- Регистрационные досье на ФСП и ГЛС.

Участники:

- ИХБФМ
- МБС
- Биосан
- ФармЭко

Единственное за Уралом биофармацевтическое производство в стандарте GMP.



БИОСАН, ЗАО



Адрес: Россия, г.Новосибирск, , ул. Инженерная, д. 28

Директор Рихтер Владимир Александрович

Продукция компании

- Иммунобиологические реактивы;
- Нуклеотиды и нуклеозиды;
- Маркеры молекулярных весов ДНК;
- Олигонуклеотидный синтез;
- Ферменты нуклеинового обмена

Каталог компании включает в себя более 100 наименований продукции

География продаж

Россия, Франция, Германия, Малазия, Эстония, США

Технологии получения продукции разрабатывались совместно с ИХБФМ СО РАН

Компания полностью обеспечивает потребности отечественного рынка компонентов ДНК-диагностических систем.



Институт хроматографии «ЭкоНова», ЗАО

Адрес: Россия, г.Новосибирск, ул. Инженерная, д. 28
Генеральный директор Перельройзен Михаил Петрович



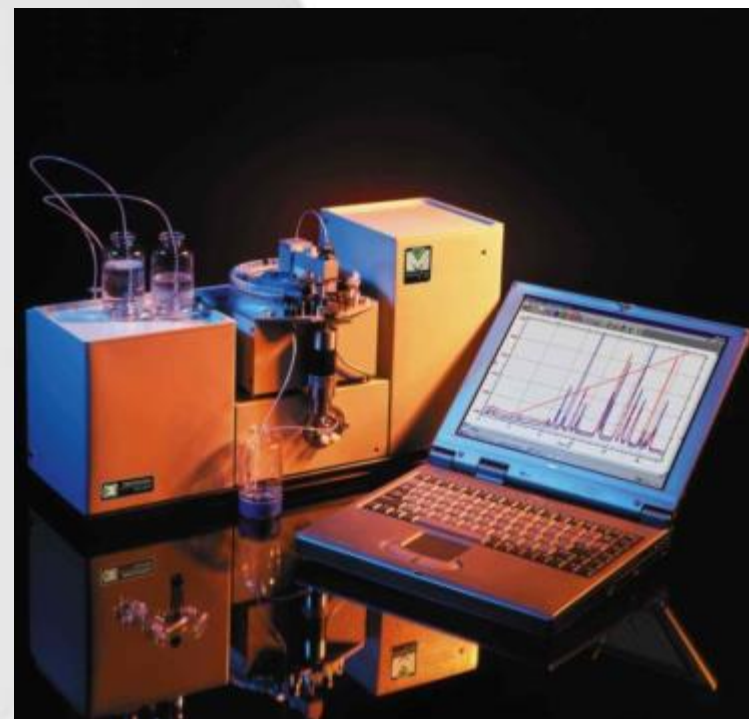
ЭКОНОВА
ECONOVA

Продукция компании

- Высокоэффективные жидкостные хроматографы «Милихром А-02» и «АльфаХром»;
- Единая электронная база данных в соответствии с МВИ 37-03 и МВИ 38-03, позволяющая работать на ВЭЖХ «Милихром А-02» без стандартных образцов;
- Комплектные хроматографические лаборатории;
- Сервисное обслуживание;
- Расходуемые материалы и запасные части.

География продаж

Россия, США, Германия, Канада, Франция, Турция, Казахстан, Украина, Белоруссия и др.
Продано более 7 тыс. приборов



***Технология микроколоночного анализа
Разрабатывалась совместно с ИХБФМ СО РАН***

БИОССЕТ, ООО



Адрес: Россия, г.Новосибирск, , ул. Инженерная, д. 28
Директор Средин Юрий Геннадьевич

Продукция компании

- синтезатор ДНК/РНК модели ASM-800
- синтезатор ДНК/РНК модели ASM-1000
- установка для очистки олигонуклеотидов OPS-201
- реактивы для синтеза ДНК/РНК
- синтез фрагментов ДНК/РНК на заказ



География продаж

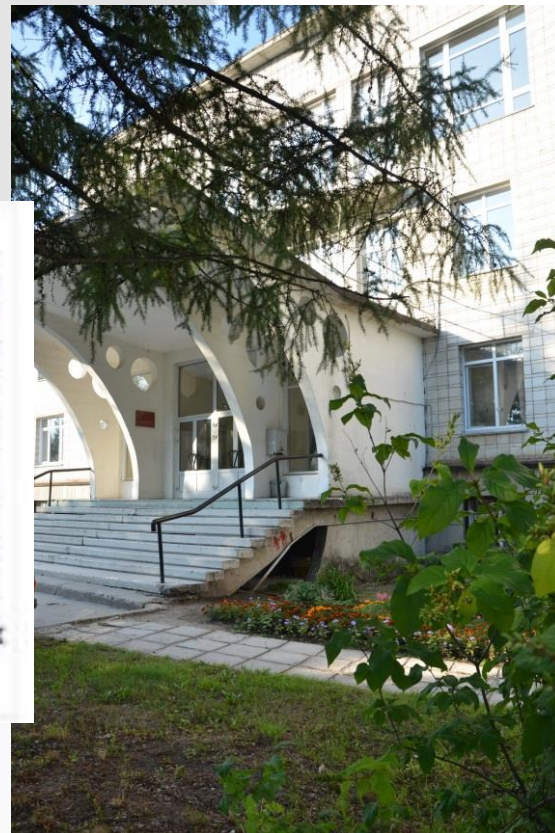
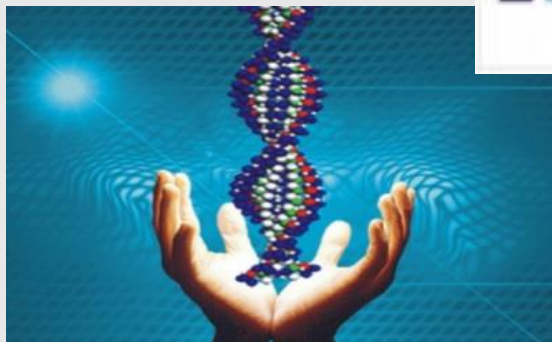
Россия, Франция, США, Литва, Малайзия, Сингапур, Украина, Китай, ОАЕ, Мексика, Финляндия, Великобритания, Казахстан, Нидерланды, Исландия, Иран, Индия, Бангладеш, Исландия, Иордания, Польша, Венгрия и др.



**Технология автоматического синтеза ДНК и РНК
разрабатывалась совместно с ИХБФМ СО РАН**

Центр Новых Медицинских Технологий СО РАН

Отдел Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН



Путь лекарства – от пробирки до клиники



**Традиционные
лекарственные
препараты**

**Таргетные
препараты:
*моноклональные
антитела,*
терапевтические
белки**

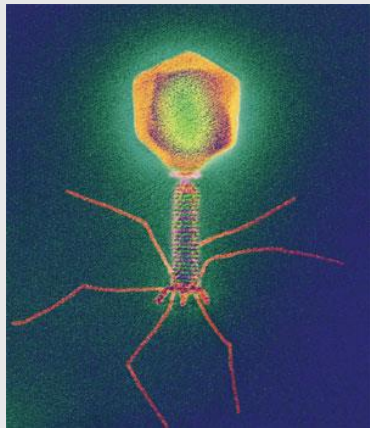
**Онколитические
вирусы,
бактериофаги**

**Клетки и
клеточные
продукты**

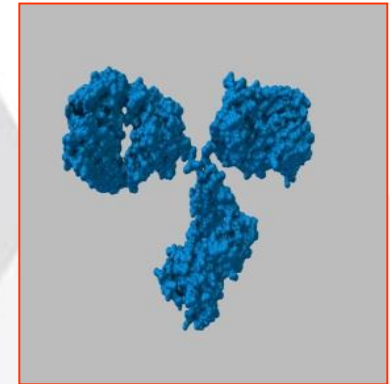
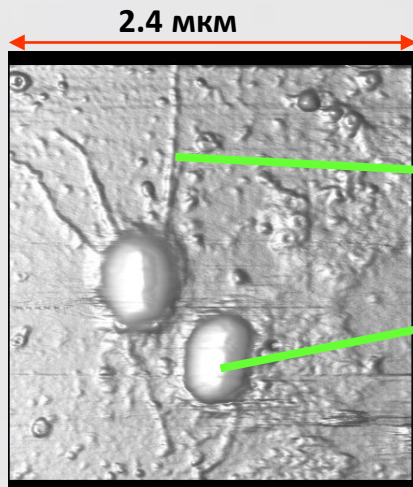
**Терапевтические
нуклеиновые
кислоты**

Синтетическая биология

Создание молекулярных конструкторов и
разработка технологий получения терапевтических
белков и нуклеиновых кислот



Бактериофаги



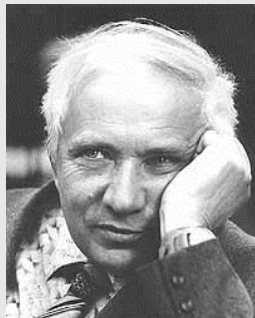
Синтез генов
Комбинаторные технологии
Конструктор

↓
Продукт





Разработка ген-направленных препаратов



Д. Г. Кнорре



Н. И. Гринёва



В. Ф. Зарытова

В 1967 г. сотрудником Института Н.И. Гринева была выдвинута концепция комплементарно-адресованной модификации биополимеров. За разработку этого метода Н.И.Гринева и Д.Г.Кнорре в 1990 г. были удостоены Ленинской премии.

В 1999 г. сотрудники ИХБФМ СО РАН были награждены Государственной премией РФ.

Tetrahedron Letters No.37, pp. 3557-3562, 1967. Pergamon Press Ltd. Printed

SYNTHESIS OF RIBONUCLEOSIDES AND DIRIBONUCLEOSIDE PHOSPHATES CONTAINING 2-CHLOROETHYLAMINE AND NITROGEN MUSTARD RESIDUES.

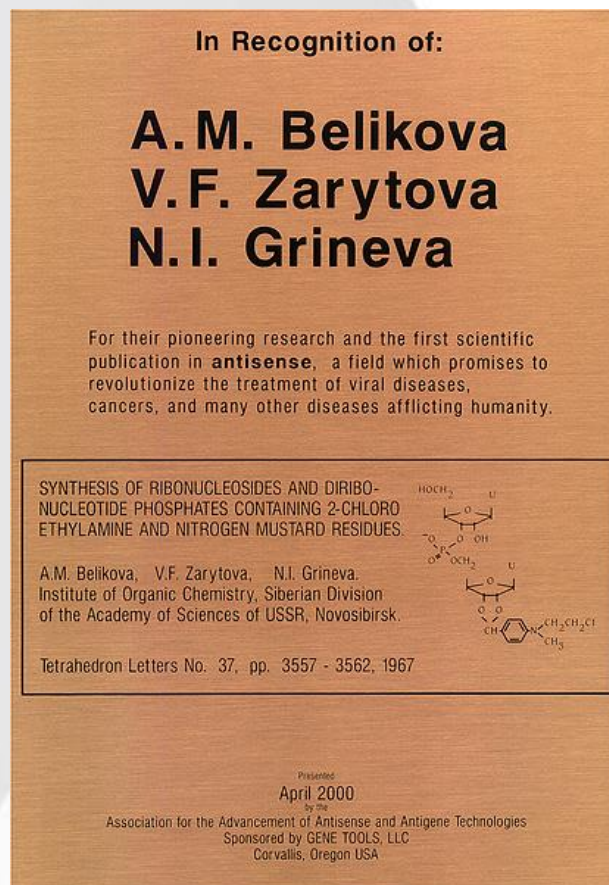
A.M.Belikova, V.F.Zarytova, N.I.Grineva.

Institute of Organic Chemistry, Siberian Division of the Academy of Sciences of USSR, Novosibirsk.

(Received in UK 7 December 1966)

One of the main problems of biopolymers biochemistry is to find the sites responsible for their biological activity. Modification of a monomer unit of the po-

Оттиск титульного листа статьи Н.И.Гринева и соавт. 1967 г.



Почётная доска в ознаменование приоритета Н.И.Гринева и соавт. в разработке антисенс-технологии.

Новые перспективные производные олигонуклеотидов. Фосфорилгуанидины

- ▶ Разработан эффективный метод синтеза новых производных ДНК и РНК.

Получены аналоги олигонуклеотидов, которые:

- ▶ Имеют незаряженный остов
- ▶ Формируют стабильные комплексы с нуклеиновыми кислотами
- ▶ Стабильны в биологических жидкостях

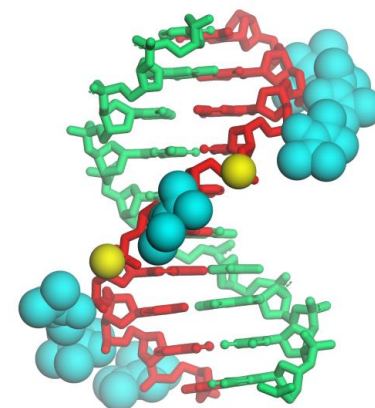
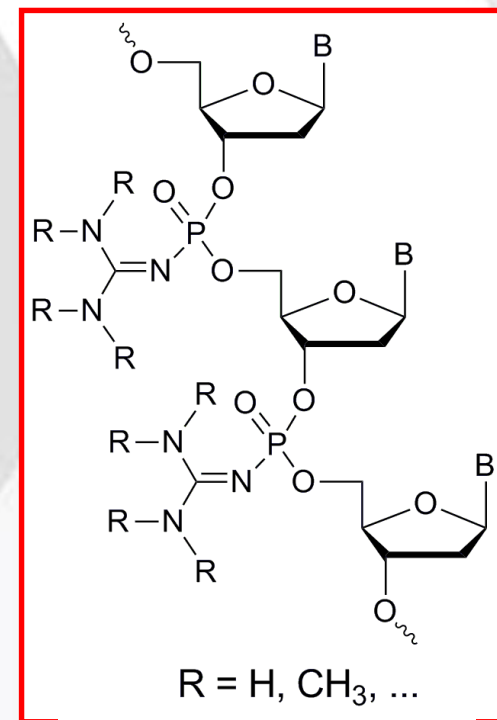
В Российско-американской лаборатории биомедицинской химии (ЛБМХ) проводятся исследования физико-химических и биологических свойств новых перспективных олигонуклеотидов.



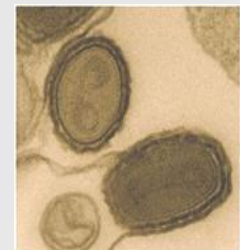
Ведущий ученый

Ведется разработка РНК-направленных противобактериальных и противовирусных препаратов на основе олигонуклеотидов

Сидней Альтман

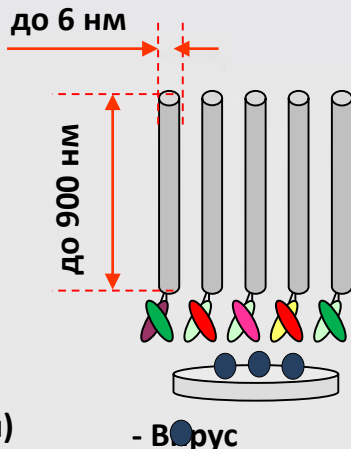


Разработка противовирусных препаратов на основе антител человека

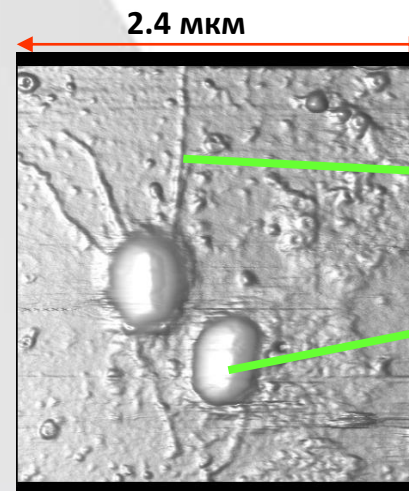
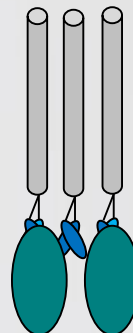


Public Health Image Library

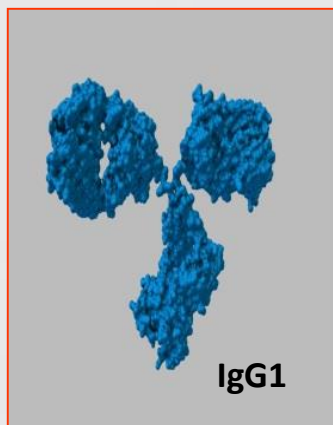
Вирус оспы мышей (Вирус экстремелии)



Из комбинаторной фаговой библиотеки отобраны уникальные фаговые антитела к вирусу



Продемонстрированы вируснейтрализующие свойства полноразмерных антител человека в отношении осповакцины



IgG1

На основе фаговых антител сконструированы и получены полноразмерные антитела человека, обладающие высоким сродством к вирусу ($K_d \sim 6 \text{ нМ}$)

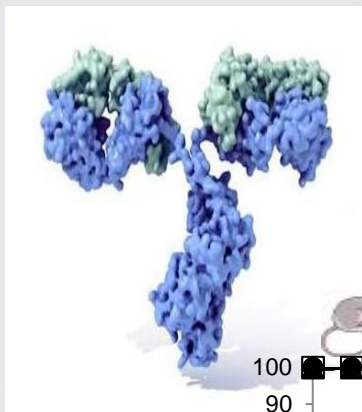
Инновационный препарат «Энцемаб» для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита

Методами синтетической биологии сконструировано рекомбинантное антитело путем присоединения к антителу человека фрагмента антитела мыши, прочно связывающего вирус.

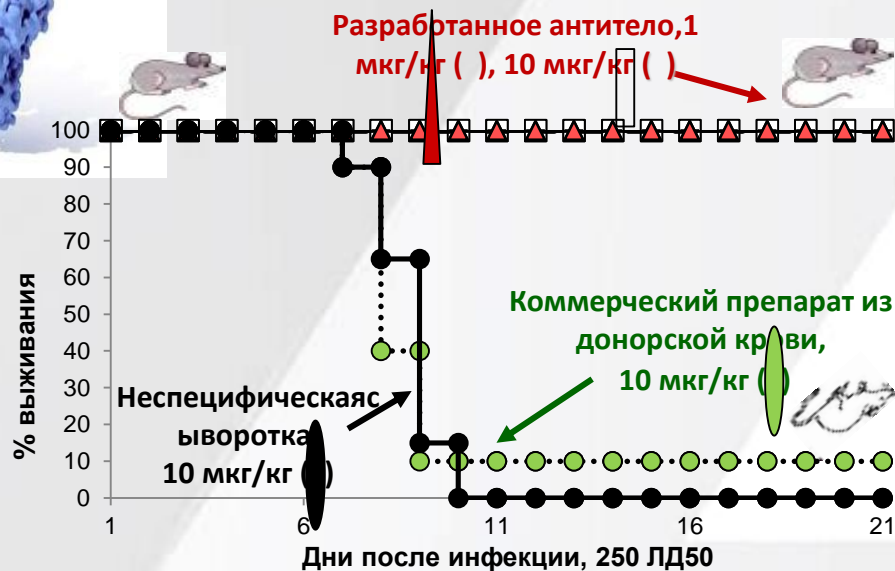
Получен стабильный штамм-продуцент антитела, оработаны способы очистки антитела.

На основе сконструированного антитела разработано лекарственное средство «Энцемаб – препарат для инъекций».

Создан опытно-промышленный участок для производства препарата



Препарат «Энцемаб»
не токсичен и иммунологически
безопасен.



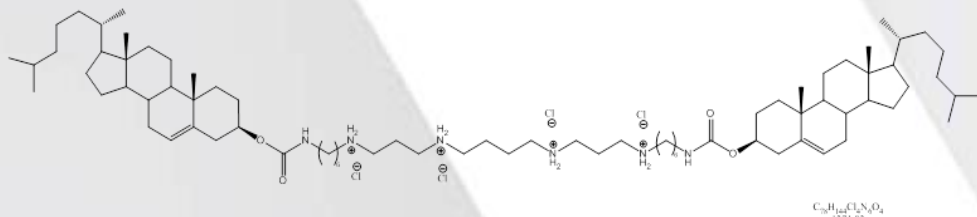
Препарат «Энцемаб» в сотни раз эффективнее,
чем коммерческий сывороточный иммуноглобулин.

Успешно завершены доклинические испытания препарата

Новый противоопухолевый агент на основе двуцепочечной РНК (isРНК)

5'-AAAN₁N₂N₃N₄N₅N₆N₇GCCUGACACUUU/A-3'
3'-A/UUUUUUN₈N₉N₁₀N₁₁N₁₂N₁₃N₁₄CGGACUGUG-5'

где N1 – N7 комплементарны N8 - N14, соответственно



Патент РФ №2391405 «Фрагменты двуцепочечной РНК, обладающие антипролиферативной и интерферон-индуцирующей активностями».

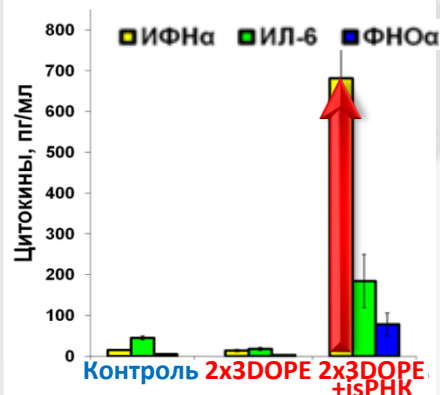
Новые катионные липосомы 2x3:DOPE усиливают иммуностимулирующую активность isРНК

Иммуностимулирующая РНК (isРНК)

isРНК+липид



ИНДУКЦИЯ синтеза цитокинов



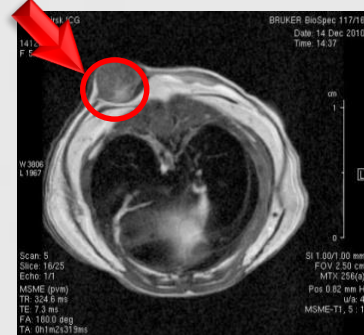
Активация синтеза интерферона- α в крови мышей под действием комплекса 2x3:DOPE/isРНК.

isРНК ингибирует рост первичной опухоли меланомы B16 и снижает количество метастазов в легких мышей

Контроль

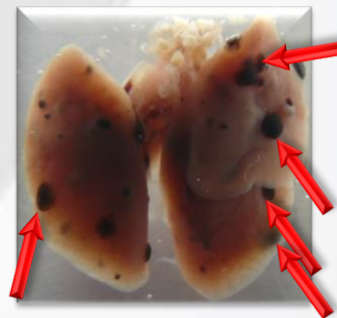


isРНК+липид



Томограмма мыши, опухоль обведена и указана стрелкой

Контроль



isРНК+липид



Фотографии легких мыши, стрелками указаны метастазы

Совместно с МИТХТ им. М.А. Ломоносова

Противоопухолевое средство “Лактаптин” на основе белка из молока человека



А: 1 – контрольные животные; 2 – животные, получавшие лечение лактаптином. **Б:** Образцы экспериментальной партии препарата лактаптин.

В ИХБФМ СО РАН закончены доклинические испытания противоопухолевого препарата на основе аналога пептида женского молока – лактапина.

Показано, что препарат на основе лактапина безопасен и обладает противоопухолевой и антиметастатической активностью в отношении ряда опухолей человека. Разработана технология получения противоопухолевого препарата в субстанции и лекарственной форме и произведены экспериментальные партии препарата.

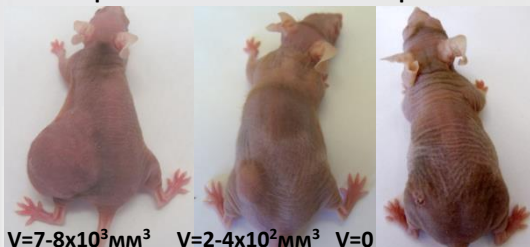
Онколитические вирусы (НГУ+ИХБФМ+Вектор)

Новое:

1. Вирус осповакцины

Получен аттенуированный штамм вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact, продуцирующий ГМ-КСФ и противоопухолевый белок лактаптин

Контроль VV-dGF VV-Apo



Oncotarget. 2014; 5:11269-11282

Получен штамм VV-Apo с геном белка апоптоза, вызывающего апоптоз только опухолевых клеток

Противоопухолевая активность показана на ксенографтах эпидермальной карциномы кожи человека A431



Контроль Опыт

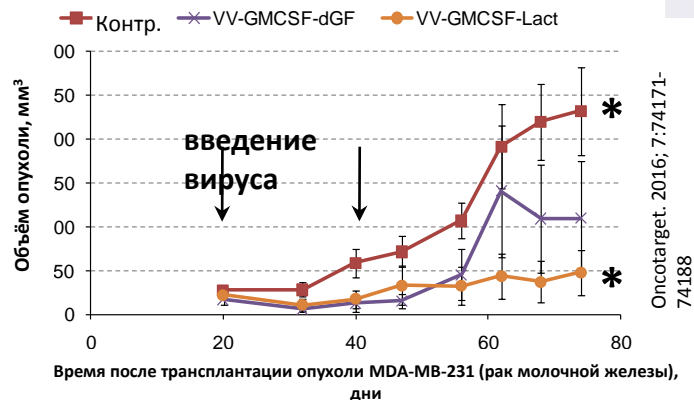
2. Аденовирус серотипа 6

Разработана методика получения модифицированных штаммов редко встречающихся аденовирусов.

Показана противоопухолевая эффективность аденовируса серотипа 6 (на примере клеточной линии глиобластомы U87):

В процессе реализации:

- Провести доклинические испытания рекомбинантных штаммов вируса осповакцины.
- Получить перспективные рекомбинантные штаммы на основе аденовирусов и парамиксовирусов и провести их доклинические испытания.
- Провести клинические испытания I фазы наиболее перспективных из вышеуказанных вирусов.
- Провести клинические испытания 2 и 3 фаз.
- Организация производства и применения полученных препаратов.



ИЦиГ СО РАН: проект полного цикла «Разработка нового подхода для элиминации злокачественных опухолей»

Детекция стволовых иницирующих раковых клеток в сферах множественной миеломы человека

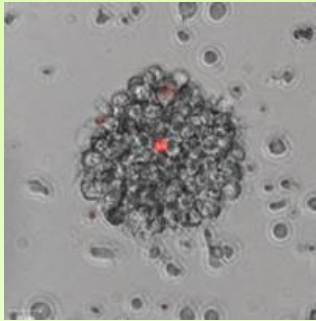
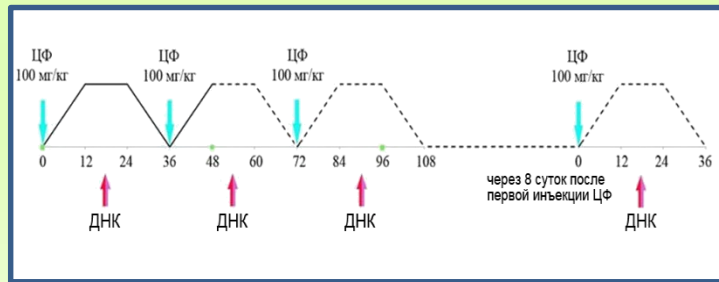
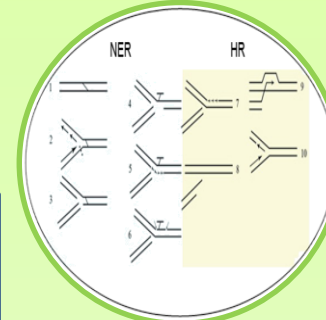


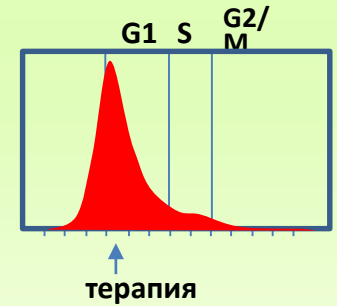
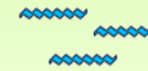
Схема инъекций препаратов



Синхронизация остаточных стволовых раковых клеток в чувствительной для терапии G1/S фазе клеточного цикла



Экстраклеточная ДНК



Лечение асцитной опухоли Кребс-2

До обработки

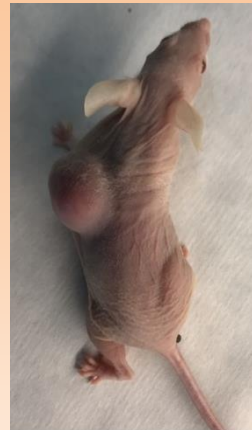


После обработки



Лечение Nu/J мышей с подкожно перевитым графтом U87 человеческой глиобластомы

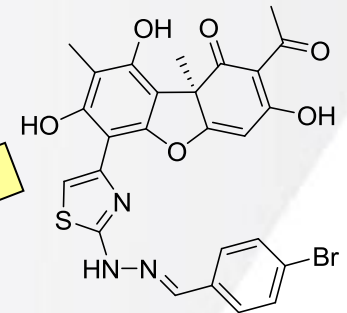
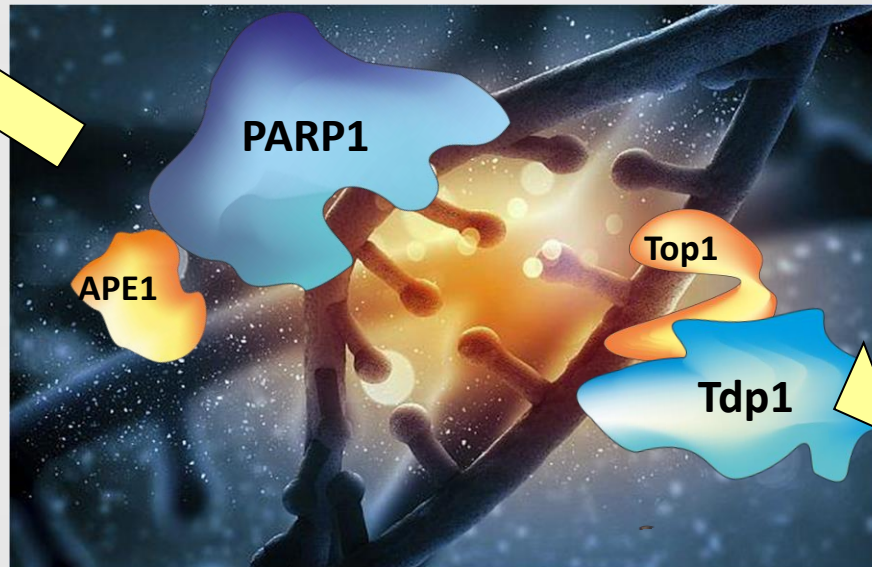
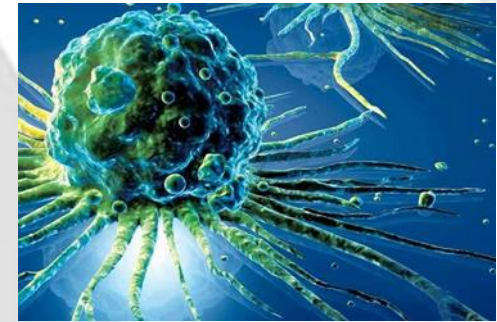
Контроль



ЦФ+ДНК



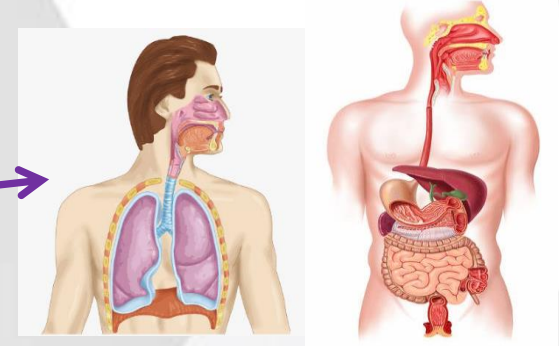
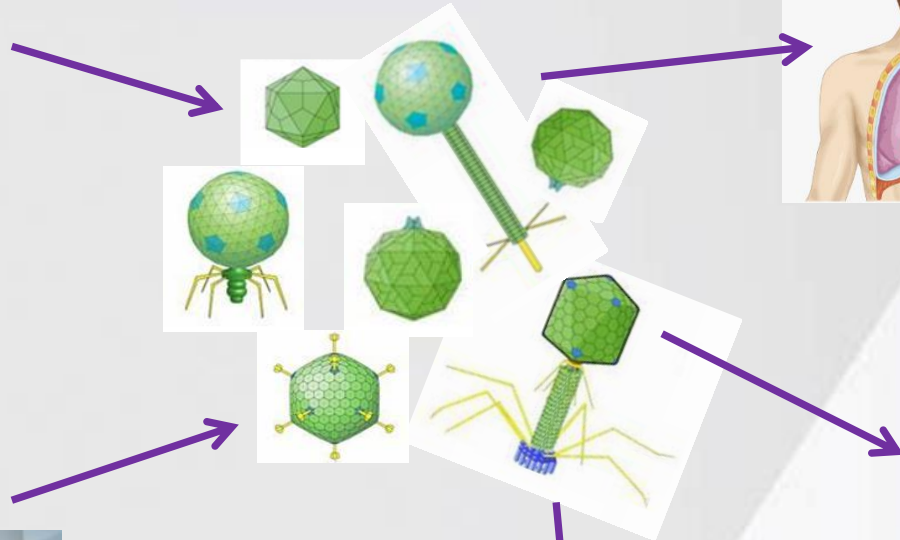
Противоопухолевый препарат – ингибитор системы репарации ДНК



Повышение чувствительности опухолей к терапии, снижение числа и тяжести побочных эффектов

Уникальный препарат на основе усниновой кислоты воздействует на белок Tdp1 и на 90% подавляет метастазирование опухолей

Модифицированные бактериофаги – средства борьбы с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами



Очаги некроза при синдроме диабетической стопы до и после фаготерапии

Терапевтические бактериофаги

1. Выделение патогенного изолята бактерий из клинического образца (от больного)



Диабетическая стопа

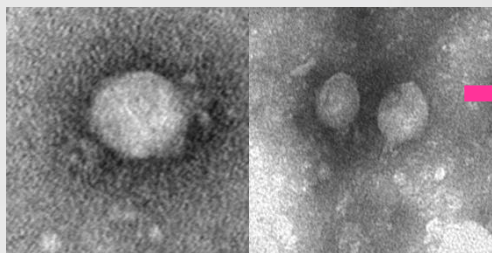


Staphylococcus spp.

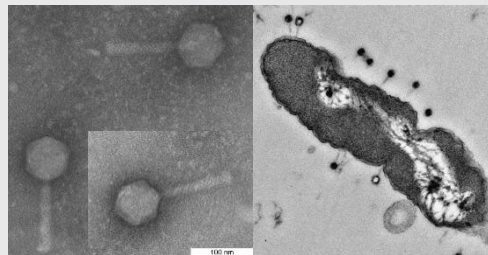
Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

2. Подбор из коллекции бактериофага, лизирующего выделенный патогенный клинический изолят БАКТЕРИЙ



Бактериофаги *Proteus mirabilis*



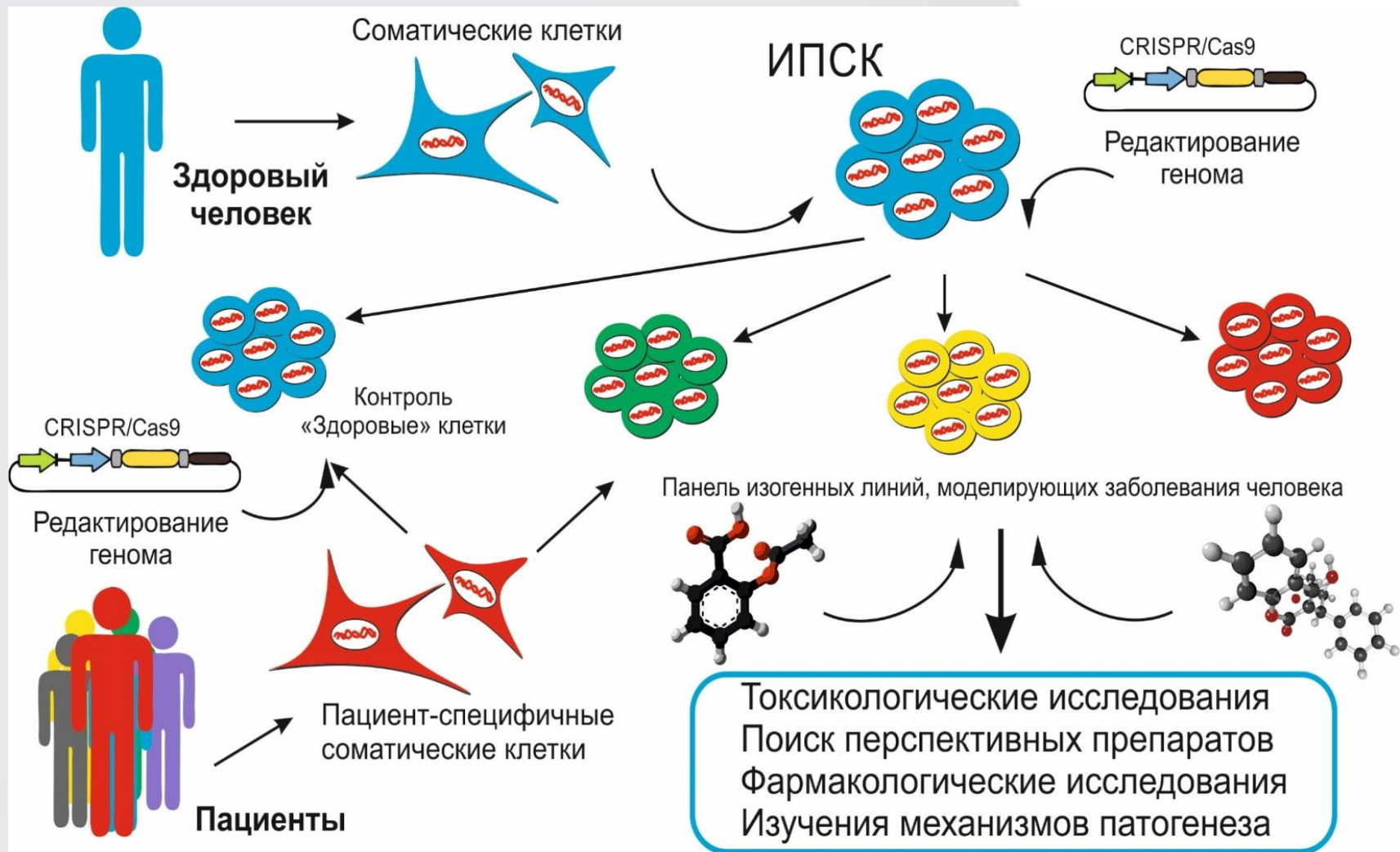
Бактериофаг *P. aeruginosa* и его размножение в клетках

3. Культивирование бактериофага и его применение

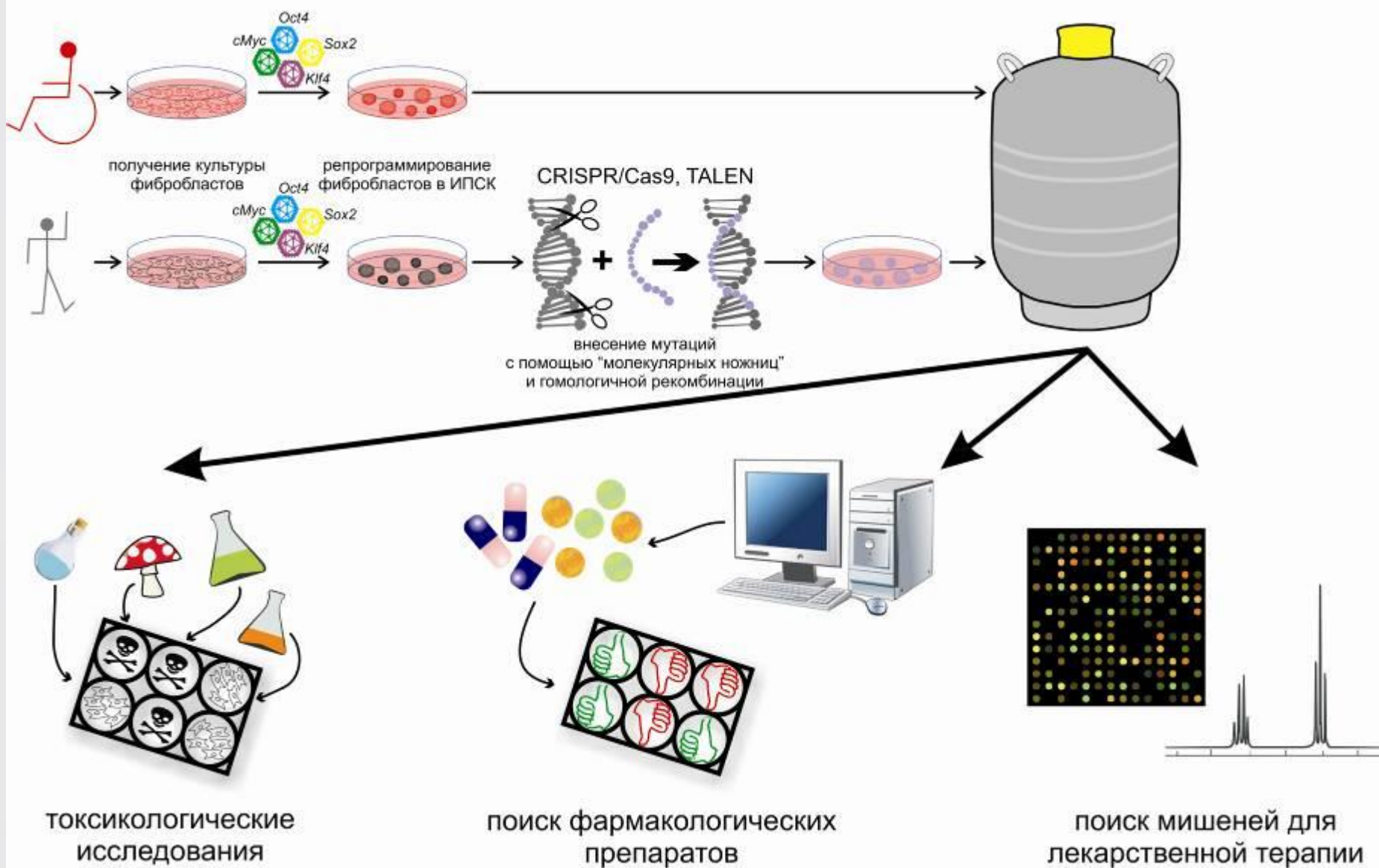


Диабетическая стопа до и после лечения

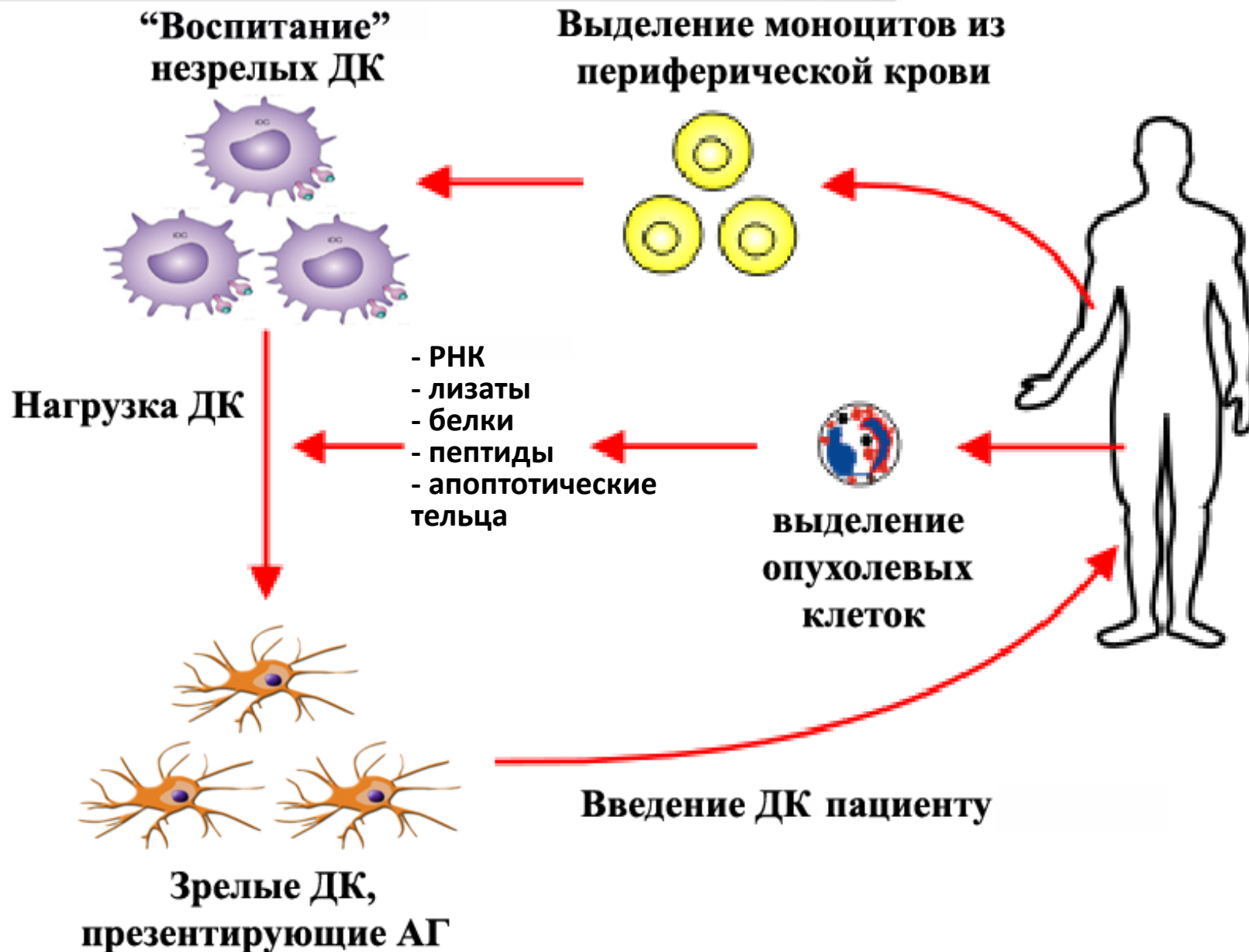
Создание изогенных клеточных моделей наследственных заболеваний человека



Биобанк клеточных моделей заболеваний человека и возможности его использования

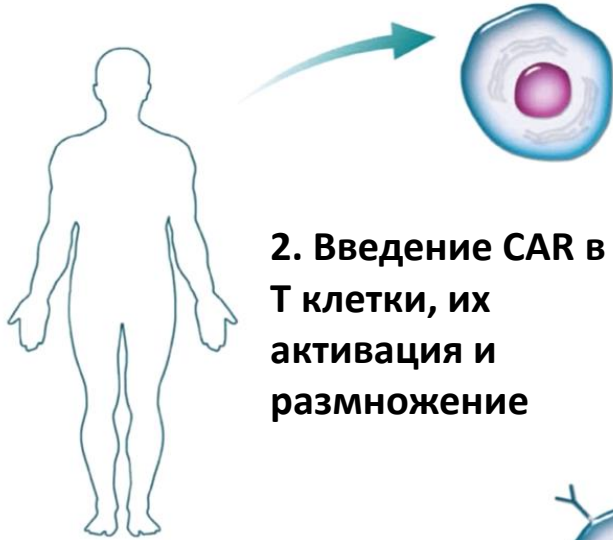


ДК-вакцины

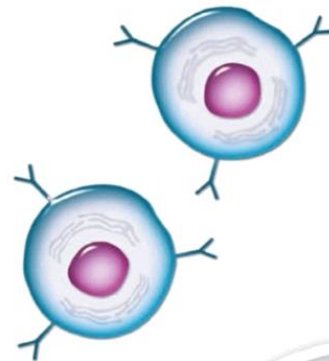


CART-терапия: новая технология лечения онкогематологических заболеваний

1. Выделение Т-клеток пациента



2. Введение CAR в Т клетки, их активация и размножение

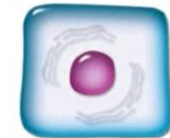
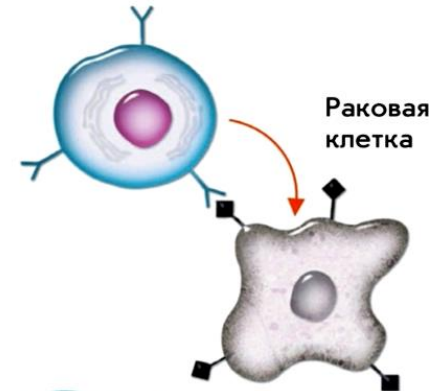


3. Введение CAR Т-клеток пациенту



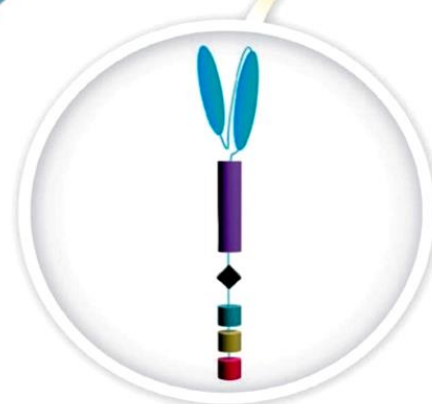
Б

CAR Т-клетка



Нормальная клетка

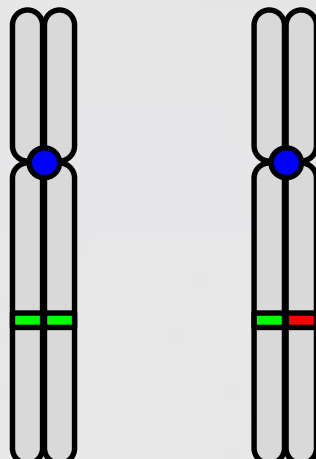
CAR – химерные антигенные рецепторы, направляющие цитотоксические Т-лимфоциты клеток на раковые клетки



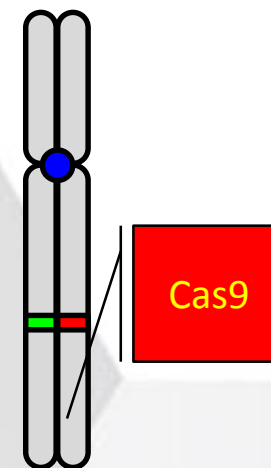
ИМКБ СО РАН

Геномное редактирование как терапевтическая стратегия

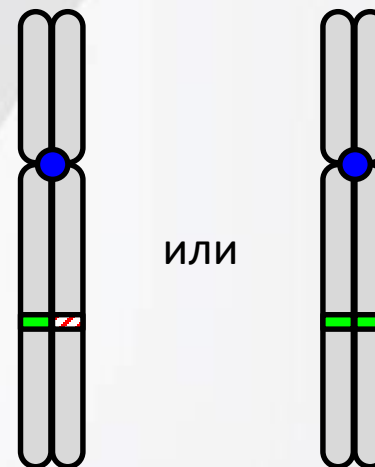
норма



патология



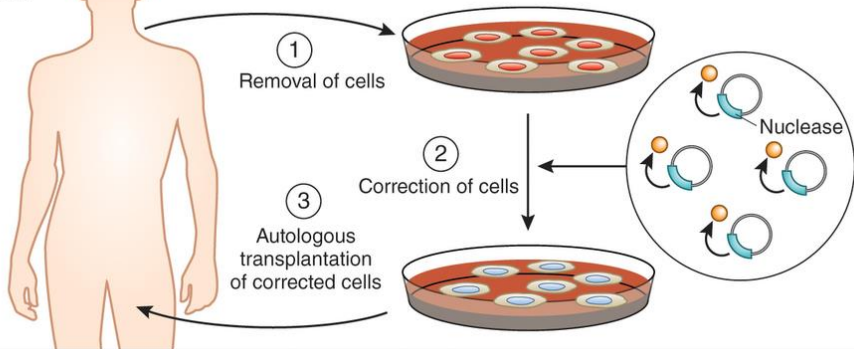
редактирование
in vivo или *ex vivo*



или

возврат к функциональной норме

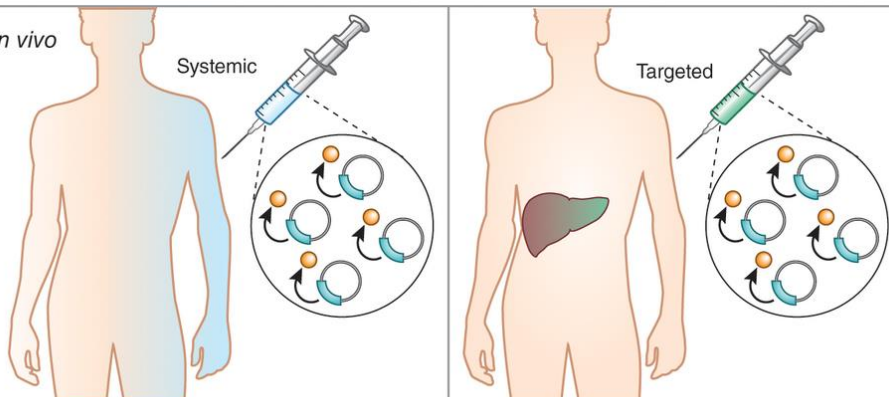
Ex vivo



In vivo

Systemic

Targeted



НИИФКИ: клеточная терапия



-Клиника становится частью производства:

- Медицинские услуги входят в цепочку создания ценности аутологичного БМКП ;
- Медицинские услуги обеспечивают качество и сохранность аутологичного БМКП;

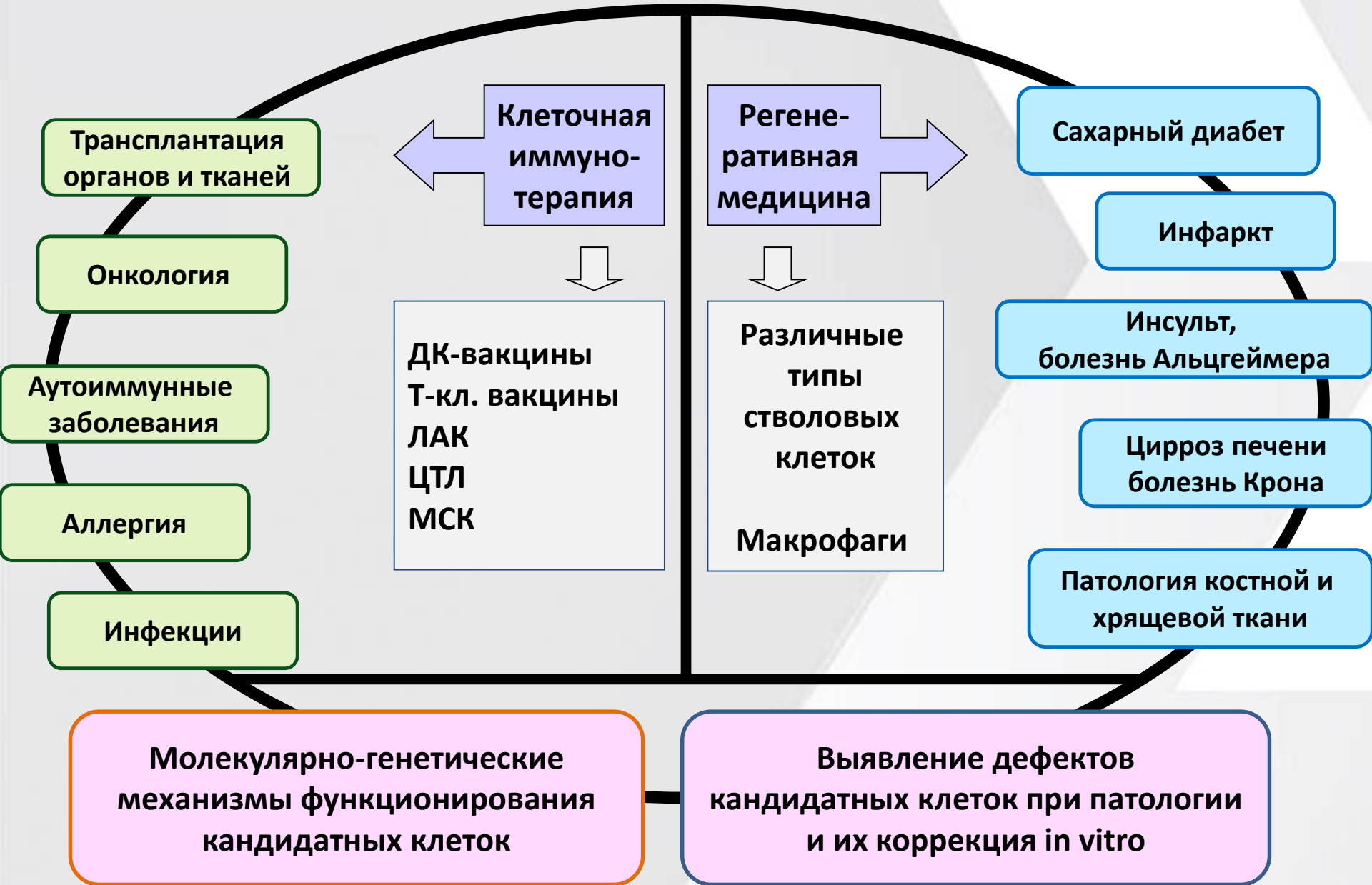
-Фундаментальная наука обеспечивает конкурентную технологию:

- Быструю смену технологий;
- высококвалифицированные кадры;

-Центр внедрения коммерциализацию продукта и изменение технологий.



Клеточные технологии



Медицинский научно-производственный комплекс «БиоВАК»

Клеточные технологии



Новосибирск, 2017-2035 гг.

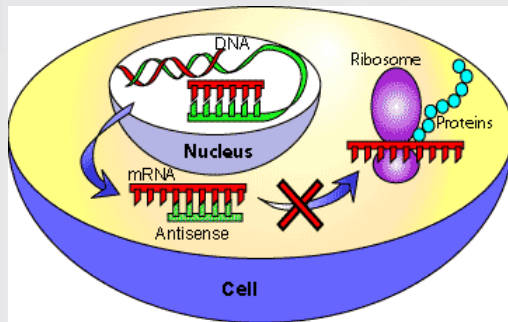
ИХБФМ СО РАН.

Лаборатория терапевтических нуклеиновых кислот.

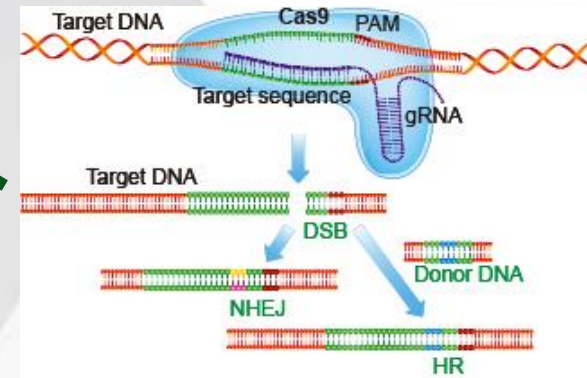
Лаборатория геномного редактирования.

Лаборатория биотехнологии.

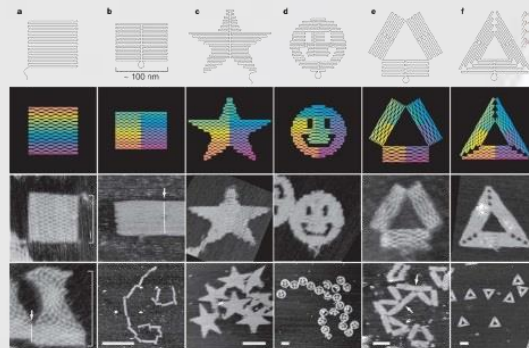
Аптамеры Олигонуклеотиды



Ген-направленные
вещества



Геномное
редактирование



Интеллектуальные
материалы