

Побеждая рак: «Р-ФАРМ» В ФАРМАТЕРЕ МИРОВОЙ ИММУНООНКОЛОГИИ И КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

«Р-Фарм» — одна из крупнейших российских фармацевтических компаний, занимающихся исследованиями, разработкой, производством и дистрибуцией лекарственных препаратов по всему миру. В настоящее время компания переживает новый важный этап развития.

Основанная в 2001 г. компания изначально специализировалась на поставках лекарственных препаратов для стационарной и специализированной помощи. Создание сети филиалов и установление партнерских отношений с ведущими международными производителями предопределило дальнейший вектор эволюции предприятия.

Сегодня в структуру компании входят заводы, спроектированные согласно последним требованиям GMP. Они расположены в России (Ярославской и Костромской областях), Германии. Ведется строительство совместного российско-азербайджанского фармацевтического комплекса в г. Баку.

«Р-Фарм» активно инвестирует в совершенствование собственной научно-исследовательской и производственной базы, ведет работу по синтезу молекул в России и на территории США (в лаборато-

риях R-Pharm Overseas, Inc. в г. Сан-Диего, шт. Калифорния), проводит доклинические и клинические исследования более чем в 25 странах по всему миру, включая Австралию, Великобританию, Сингапур и США [1]. Накопленный опыт позволяет «Р-Фарм» находить новые точки роста и использовать современные технологии при создании инновационных продуктов в сфере здравоохранения.

НОВЫЕ ВЫЗОВЫ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Современная медицина и биотехнологии развиваются с невероятной скоростью, что задает темп всей фармацевтической отрасли и помогает компании идти в ногу со временем, активно вкладываясь в проекты по созданию революционных терапевтических методик.

В марте 2018 г. на государственном уровне было решено активизиро-

вать усилия, направленные на борьбу с онкологическими заболеваниями, активно привлечь к решению этой задачи науку и отечественную фармацевтическую индустрию, выстроив современную комплексную систему эффективного лечения [2].

Это направление традиционно считается одним из приоритетных в деятельности «Р-Фарм». На долю продаж препаратов, применяемых в онкологии, приходится порядка 16,4%¹ от всего портфеля компании в стоимостном выражении.

Специалисты компании прикладывают большие усилия для повышения доступности лечения и внедрения новых эффективных методов терапии для борьбы с онкологическими заболеваниями. В настоящее время компания ведет активную образовательную и регуляторную программу по одной из наиболее перспективных технологий противоопухолевой терапии, получившей название «CAR-T клеточная терапия».

CAR-T – ТЕХНОЛОГИЯ БУДУЩЕГО

Сегодня CAR-T находится в числе передовых медицинских технологий. Этот вид терапии демонстрирует выдающиеся результаты в лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом или лимфомой, устойчивых к нескольким линиям стандартного противоопухолевого лечения. Неслучайно в этом году CAR-T-терапия была признана «Достижением года» на симпозиуме Американского общества клинической онкологии [3].



Производственная площадка «Р-Фарм»

¹ По данным IQVIA в госпитальном сегменте и сегменте льготного лекарственного обеспечения по итогам 2017 г.



Сателлитный симпозиум «CAR-T клеточная терапия — взгляд в будущее»

По всему миру проходит большое количество доклинических и клинических исследований CAR-T-терапии. Несмотря на то что данная терапевтическая методика считается достаточно молодой, она уже демонстрирует довольно впечатляющие результаты. Так, первый пациент из Сан-Диего, прошедший курс с использованием CAR-T-клеток, уже два года находится на стадии ремиссии. Стоит отметить, что технология не получила бы столь заметных результатов и стремительного развития без совместных усилий биотехнологических компаний и медиков во всем мире. Международные научные и университетские медицинские объединения, клинические центры сообща работают над совершенствованием CAR-T-терапии. Компания «Р-Фарм» принимает активное участие в работе научного сообщества, связывая лучшие практики представителей из России, США и Европы [1].

КАК РАБОТАЕТ CAR-T-ТЕХНОЛОГИЯ?

Разработке подхода CAR-T способствовало углубление знаний о механизмах специфической иммунной защиты. Основная роль в этом процессе принадлежит Т-лимфоцитам, на поверхности которых в норме находятся обычные, т. е. нехимерные, рецепторы к антигенам (TCR – T cell receptors, Т-клеточные рецепторы). Т-лимфоциты распознают чужеродные агенты и обезвреживают их [4, 5]. Это становится возможным, поскольку каждая клетка в организме челове-

ка имеет на своей поверхности белки главного комплекса гистосовместимости, которые регулярно «проверяются» антигенным рецептором Т-лимфоцита на предмет того, своя это клетка (содержит фрагменты только своего гена) или чужеродная (имеет антиген) [4].

Если клетка идентифицируется как чужеродная, происходит иммунный ответ организма, в том числе активация цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). Их задача состоит в том, чтобы выявлять и уничтожать поврежденные клетки в организме человека. В обычной жизни Т-киллеры атакуют вирусы и некоторые виды бактерий, но не раковые клетки, которые Т-киллер не считает чужеродными, а потому не уничтожает.

Химерные антигенные рецепторы (chimeric antigen receptor – CAR) называются химерными, потому что они создаются искусственно путем генной инженерии. Эти рецепторы затачиваются под конкретные «антигены» – ими становятся маркеры опухолей. В дальнейшем ген, кодирующий CAR, вносится в ДНК Т-лимфоцитов, и химерные антигенные рецепторы появляются на поверхности Т-клеток. Метод CAR-T, таким образом, состоит в том, что, попадая в организм человека и столкнувшись с опухолевыми клетками, генно-модифицированные Т-лимфоциты (CAR-T-клетки) распознают их с помощью химерных антигенных рецепторов, активируются и уничтожают опухоль [6].

Применяются два способа изготовления CAR-T и последующей терапии. Первый состоит в использовании для терапии периферических моноклеарных клеток (ПМНК), взятых у самого больного. Такой способ называют методом аутологичных CAR-T-клеток. Второй заключается в применении тех же периферических моноклеарных клеток, но взятых уже из организма здорового донора. Его называют методом аллогенных CAR-T-клеток [4].

Компания «Р-Фарм» видит большой потенциал в применении CAR-T-терапии, и речь идет уже не только об использовании аллогенного или аутологичного метода получения клеток. Существует более 500 различных программ и проектов, связанных с разработкой CAR-T-клеточных препаратов, в которых объединяются современные диагностические подходы для выбора наиболее эффективных комбинаций в области иммуноонкологии [7]. «Р-Фарм» в настоящее время привлекает ведущие научные центры для работы над созданием более эффективных и безопасных технологий применения CAR-T, проводит ряд исследований и научно-практических мероприятий. 

ИСТОЧНИКИ

1. Официальный сайт компании «Р-Фарм». Ссылка: <http://www.r-pharm.com/ru/> Дата обращения: 16.04.2018.
2. Официальный сайт программы «Вести». Ссылка: <https://www.vesti.ru/>. Дата обращения: 16.04.2018.
3. Официальный сайт ONCOLOGY.ru. Ссылка: <http://www.oncology.ru/>. Дата обращения: 16.04.2018.
4. Петухов А.В. и др. Получение CAR Т-лимфоцитов, специфичных к CD19, и оценка их функциональной активности in vitro. Клиническая онкогематология, 2018, 11 (1).
5. Железникова Г.Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию. Журнал инфектологии, 2011, 1 (3).
6. Чадава Г.З. Подходы к иммунотерапии опухолей. Российский биотерапевтический журнал. 2016, 1.
7. Официальный сайт Clinical Trials. Ссылка: <https://clinicaltrials.gov/>. Дата обращения: 16.04.2018.

Defeating Cancer:

R-PHARM ALIGNS ITSELF WITH THE WORLD IMMUNONCOLOGY AND CELLULAR THERAPY

R-Pharm is one of the largest Russian research-focused pharmaceutical companies that develops, manufactures and delivers drugs worldwide. Now the company is going through a new important stage of development.

Founded in 2001, the company initially specialized in supplying drugs to inpatient and specialized healthcare facilities. The creation of a network of branches and the establishment of partnership relations with leading international manufacturers predetermined a further vector of the company's evolution.

Today the company structure includes the plants designed according to the latest GMP standards. They are located in Russia (Yaroslavl and Kostroma regions), Germany. A joint

Russian-Azerbaijani pharmaceutical complex is under construction in Baku.

R-Pharm actively invests in the development of its own research and production facilities, performs synthesis of molecules in Russia and the United States (in laboratories R-Pharm Overseas, Inc. in San Diego, pcs. California), conducts preclinical and clinical studies in more than 25 countries around the world, including Australia, the United Kingdom, Singapore and the United States [1]. The accumulated

experience allows R-Pharm to find new growth points and use modern technologies to create innovative products in the healthcare field.

THE NEW CHALLENGES OF HEALTHCARE

Modern medicine and biotechnology are developing at an incredible speed, which sets the pace of the entire pharmaceutical industry and helps the company keep pace with the times, actively investing in the projects on creation of revolutionary therapies.

In March 2018, it was decided at the state level to intensify efforts aimed at combating cancer, actively involve science and the domestic pharmaceutical industry in this task, building a modern complex system of effective treatment [2]. This direction is traditionally considered one of the priority activities of R-Pharm. Sales of drugs used in oncology account for about 16.4%¹ of the company's total portfolio in value terms.

The company's specialists are making great efforts to increase the availability of treatment and introduce new effective therapies to combat cancer. Currently, the company conducts an active educational and regulatory program on one of the most promising technologies of antitumor therapy called «CAR-T Cell Therapy».

A large number of preclinical and clinical studies of CAR-T-therapy



R-Pharm manufacturing site

¹ According to IQVIA, in the hospital segment and the preferential drug segment at year-end 2017.



Satellite Symposium «CAR-T Cellular Therapy – Looking Ahead»

are conducted around the world. Despite the fact that this therapeutic technique is considered quite young, it already demonstrates quite impressive results. Thus, the first patient from San Diego who has completed a CAR-T-cells course has been in remission for two years. It should be noted that the technology would not have received such noticeable results and rapid development without the joint efforts of biotechnological companies and medical professionals around the world. International scientific and university medical associations, clinical centers work together to improve the CAR-T-therapy. R-Pharm takes an active part in the activities of the scientific community, linking the best practices of representatives from Russia, the US and Europe [1].

HOW DOES CAR-T-TECHNOLOGY WORK?

CAR-T therapy was created due to deepening knowledge about the mechanisms of specific immune defense. T-lymphocytes play the main role in this process. The surface of T-lymphocytes usually contains normal, i.e. non-chimeric, receptors for antigens (TCR-T cell receptors, T-cell receptors). T-lymphocytes recognize foreign agents and deactivate them [4, 5]. This becomes possible as each cell in the human body has on its surface proteins of the main histocompatibility complex, which are regularly

«checked» by the antigenic receptor of the T-lymphocyte to see if it is its own (contains fragments of its own gene only) or alien (has an antigen) cell [4].

If the cell is identified as alien, an immune response of the organism takes place, including the activation of cytotoxic T-lymphocytes (T-killers). Their task is to identify and destroy damaged cells in the human body. In normal life, T-killers attack viruses and some types of bacteria, but not cancer cells which the T-killer does not consider alien, and therefore does not destroy.

Chimeric antigen receptors (chimeric antigen receptor – CAR) are called chimeric, because they are created artificially by genetic engineering. These receptors are tooled for specific «antigens» – markers of tumors. Further, a CAR encoding gene is introduced into T-lymphocyte DNA, and chimeric antigenic receptors appear on the surface of T-cells. Thus, the CAR-T method consists of the following steps: when entering the human body and encountering tumor cells, the genetically modified T-lymphocytes (CAR-T-cells) recognize them using chimeric antigenic receptors, become active and destroy the tumor [6].

CAR-T and subsequent therapy are created using two methods. The first one consists in using peripheral mononuclear cells (PMNC) of the patient himself in the therapy. This

method is called the autologous CAR-T-cells therapy. The second one consists in using the same peripheral mononuclear cells, which are taken from a healthy donor. It is called the allogeneic CAR-T cell therapy. [4] R-Pharm sees a lot of potential in using CAR-T-therapy, and it is not just about using the allogeneic or autologous method of cell production. There are more than 500 different programs and projects related to the development of CAR-T-cell preparations, which combine modern diagnostic approaches to selection the most effective combinations in the field of immuno- oncology [7]. R-Pharm currently attracts leading scientific centers to work on the creation of more effective and safe technologies to use CAR-T therapies, conducts a series of studies and scientific and practical activities.



REFERENCES

1. The official website of R-Pharm. Link: <http://www.r-pharm.com/ru/> Accessed date: 04/16/2018.
2. The official website of Vesti program. Link: <https://www.vesti.ru/>. Accessed date: 16/04/2018.
3. The official website ONCOLOGY.ru. Link: <http://www.oncology.ru/>. Accessed date: 16/04/2018.
4. Petukhov AV, et al. Preparation of CAR T-lymphocytes specific for CD19 and evaluation of their functional activity in vitro. *Clinical oncohematology*, 2018, 11 (1).
5. Zheleznikova G.F. Regulatory T-lymphocytes in the immune response to infection. *Journal of Infectology*, 2011, 1 (3).
6. Chkadua GZ. Approaches to immunotherapy of tumors. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2016, 1.
7. The official website of Clinical Trials. Link: <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed date: 16/04/2018.