ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ПРЕЗЕНТАЦИЯ НА ТЕМУ: «ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В КАРДИОЛОГИИ»

Выполнил студент
6 курса л/ф-та
Шигаев Е.Ф.

Москва
2016г.

Определение:

Таргетная терапия – это форма молекулярной медицины, направленная на изменение или прекращение работы ферментов, являющихся причиной конкретного заболевания. Они обладают меньшими побочными эффектами и, как правило, сами являются ферментами, модифицированным капсидом с цепочкой ДНК или антителами.

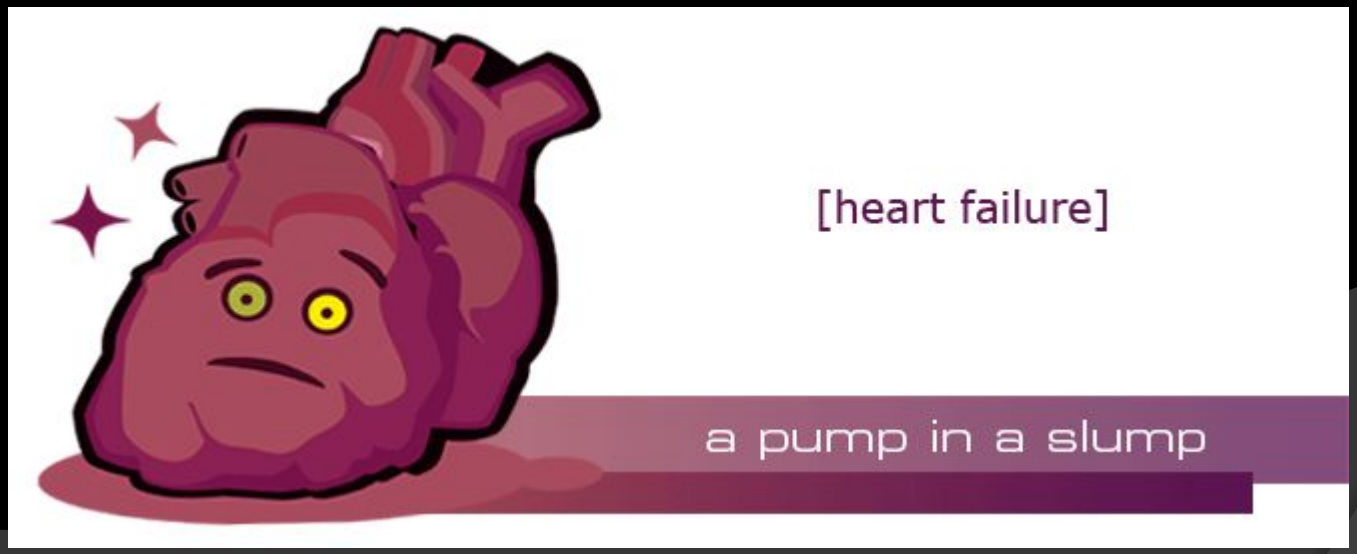
Обзор статьи «Developing New Threatments for Heart Failure»

Основные тезисы:

- Несмотря на широкий спектр имеющихся лекарств, долгосрочные прогнозы у людей с сердечной недостаточностью (СН) продолжают быть негативными;
- Современные разработки лекарств должны быть сосредоточены на изучении макро- и микроскопических структурных изменений сердца;
- Необходимы более тщательные исследования лекарств на первой фазе исследований;
- Необходимо более точное моделирование физиологических процессов при разработке новых лекарств;
- Необходимо сконцентрироваться на разработке новых гипотез в лечении СН, одной из таких гипотез является митохондриальная

Основные заболевания, вызванные дисфункцией митохондрий в кардиомиоцитах:

- Дилатационная кардиомиопатия
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Аритмия
- Сердечная недостаточность



Цели таргетной терапии в кардиологии:

Собственно кардиомиоцитов:

- PDE-5, PDE-9 (воспаление и апоптоз)
- βARKct (синтез GRK2, участвующего в адренергическом воздействии)
- SERCA2α (регуляция ионных потоков через СПР)

Митохондриальные:

- Drp-1, Fis1 (деление митохондрий)
- Mfn-2, OPA1 (метаболизм, синтез АТФ и распад митохондрий)
- PPARα, CPT1A, CPT1B и CPT1C (β-окисление жиров)

Механизм работы CPT1B:

Митохондриальный фермент, катализирующий перенос ацильной группы (—COR) от молекулы ацил-CoA, является важной ступенью в бета-окислении длинноцепочечных жирных кислот.

http://vunivere.ru/work55535

Разрабатываемые лекарства:

Table 1. Drugs That Modify Substrate Utilization in the Heart.

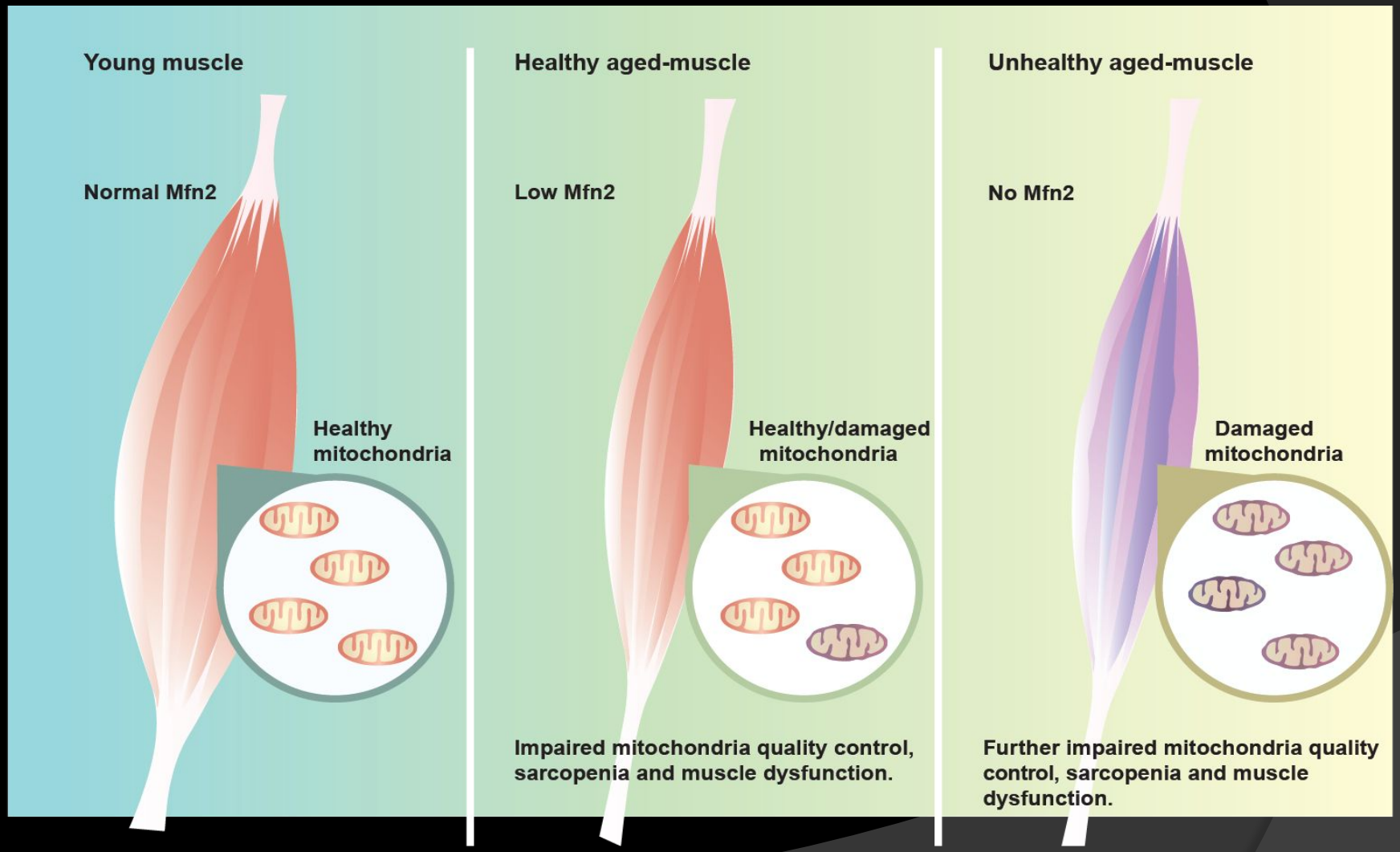
Drug	Proposed mechanism	Effect	Reference
Etomoxir	Inhibition of CPT-1	Improves EF and quality of life in HF. Requires more studies in humans.	Palaniswamy et al. [49] ; Schimdt et al. [50]
Oxfenicin	Inhibition of CPT-1	Inhibits remodeling in animal models of HF. Produces dose-dependent hypertrophy by an unknown mechanism.	Greaves et al. [51] ; Lionetti et al. [52]
Perhexiline	Inhibition of CPT-1 and CPT-2	Improves EF and quality of life in HF. Neuro- and hepatotoxic, requieres studies of long-term administration.	Palaniswamy et al. [49] ; Lee et al. [53]
Ranolazine	Partial inhibition of β-oxidation	Improves EF in animals	Palaniswamy et al. [49] ; McCormack et al. [54]

Mitochondrial Dynamics: a Potential New Therapeutic Target for Heart Failure

NB! У 30% людей с сердечной недостаточностью и у 45% людей с СД II типа обнаруживается недостаточность фермента CPT1

Терапевтических эффект данных лекарств сводится к снижению скорости β-окисления ЖК и увеличению энергетических резервов миокарда.

Mfn-2 и OPA1



D. Sebastián, IRB Barcelona, CIBERDEM

bARKct и SERCA2α

“Использование ретровируса с включенным в него здоровым геном может принести положительные результаты при лечении СН” - European Heart Journal (2013)

При мутации гена bARKct происходит нарушение синтеза G-белков адренергических рецепторов, в следствие чего нарушается сократимость миокарда и симпато-адреналовая регуляция.

При мутации гена SERCA2α происходит нарушение синтеза белков-переносчиков Ca++, что приводит к нарушению сократимости миокарда.

Подведем итоги:

- Таргетная терапия- перспективное быстро развивающееся направление в медицине, направленное на лечение конкретных патологий
- Для разработки новых препаратов необходимо более тщательное понимание физиологии процессов в организме
- Большинство таргетных препаратов направлены на лечение отдельных нарушений, что может вызвать трудности при комплексном лечении пациента
- На данный момент в кардиологии таргетные препараты, прошедшие все стадии исследований отсутствуют.

Спасибо за внимание!

Список литературы:

1. *”Definition of targeted therapy - NCI Dictionary of Cancer Terms“* from National Cancer Institute https://www.cancer.gov
2. *“A Promising Therapeutic Target for Heart Failure”* by Soroosh Solhjoo May 15th, 2015
3. *“Mitochondrial Dynamics: a Potential New Therapeutic Target for Heart Failure”* Jovan Kuzmicic, Andrea del Campo, Camila López-Crisosto, Pablo E. Morales, Christian Pennanen, Roberto Bravo-Sagua, Jonathan Hechenleitner, Ramiro Zepeda, Pablo F. Castro, Hugo E. Verdejo, Valentina Parra, Mario Chiong, Sergio Lavandero.
4. *“Cardiac Regeneration Therapies – Targeting Neuregulin 1 Signalling”* Richard P. Harvey PhD, Katharina Wystub-Lis PhD, Gonzalo del Monte-Nieto PhD, Robert M. Graham, MBBS MD, Eldad Tzahor PhD
5. *“SERCA2a Gene Transfer Therapy For Heart Failure”* Krisztina M Zsebo Brian E Jaski
6. “One generation’s “junk” is another’s treasure: The emerging role of microRNAs as therapeutic targets” Evan L. Brittain, MD and Anna R. Hemnes, MD