

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

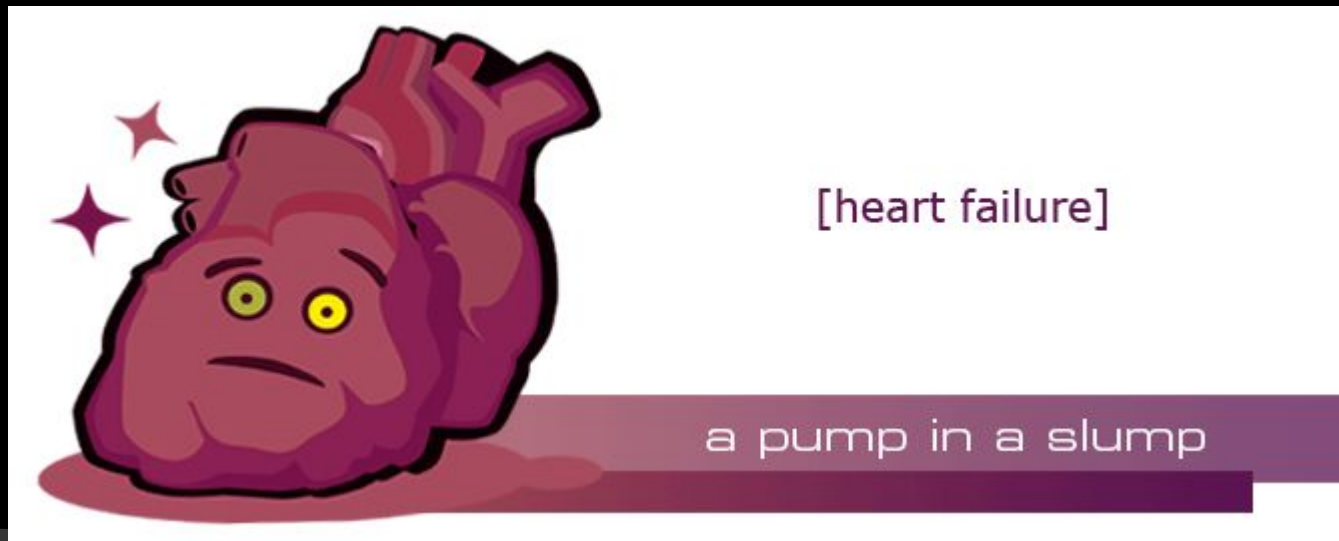
# «Developing New Treatments for Heart Failure»

### 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:

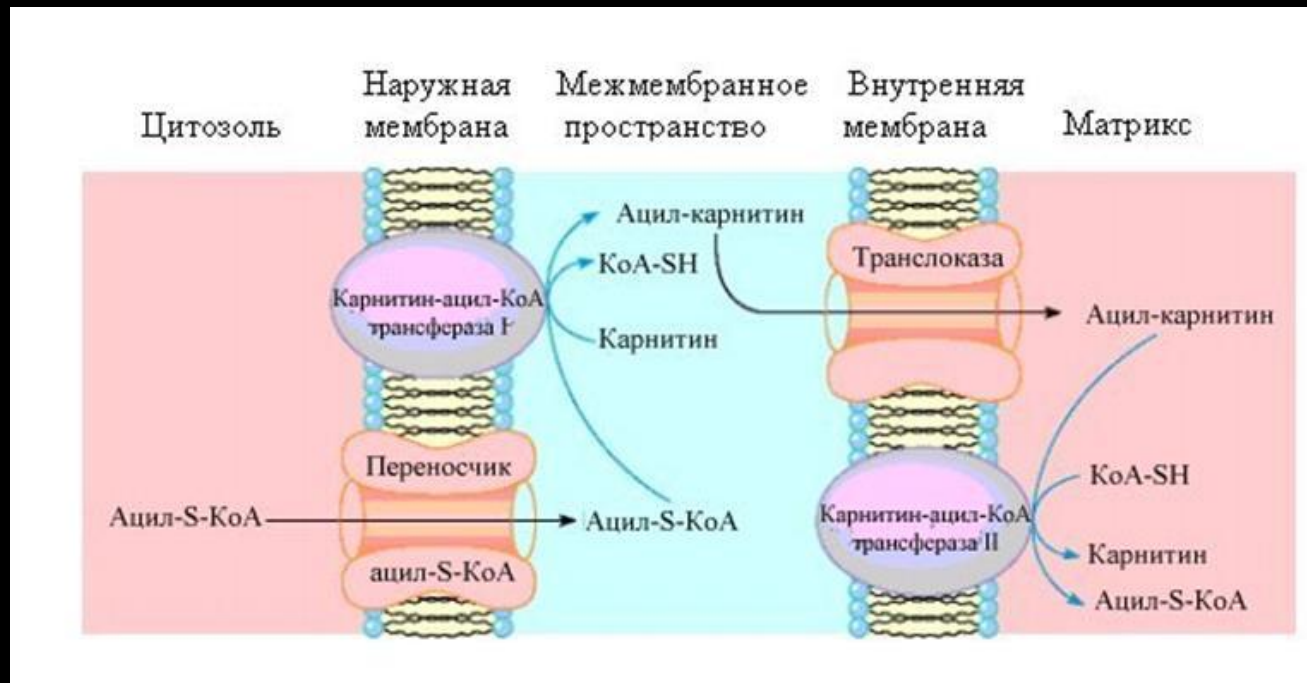
- ◎ PDE-5, PDE-9 (воспаление и апоптоз)
- ◎  $\beta$ ARKct (синтез GRK2, участвующего в адренергическом воздействии)
- ◎ SERCA2 $\alpha$  (регуляция ионных потоков через СГР)

Митохондриальные:

- ◎ Drp-1, Fis1 (деление митохондрий)
- ◎ Mfn-2, OPA1 (метаболизм, синтез АТФ и распад митохондрий)
- ◎ PPAR $\alpha$ , CPT1A, CPT1B и CPT1C ( $\beta$ -окисление жиров)

# Механизм работы CPT1B:

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



# Разрабатываемые лекарства:

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

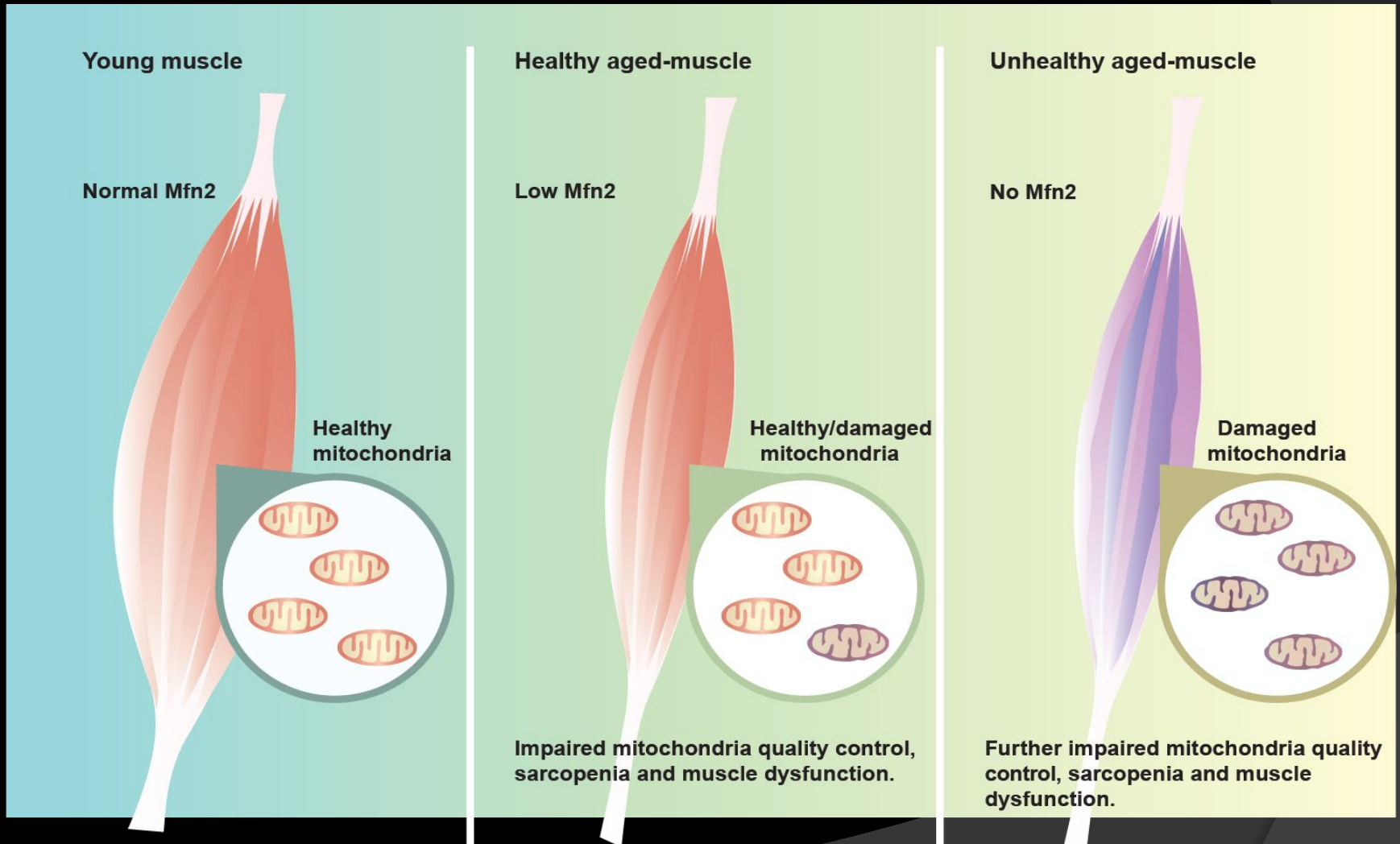
Drug	Proposed mechanism	Effect	Reference
Etomoxir	Inhibition of CPT-1	Improves EF and quality of life in HF. Requires more studies in humans.	Palaniswamy et al. <sup>49</sup> ; Schimdt et al. <sup>50</sup>
Oxfenicin	Inhibition of CPT-1	Inhibits remodeling in animal models of HF. Produces dose-dependent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

NB! У 30% людей с сердечной недостаточностью и у 45% людей с СД II типа обнаруживается недостаточность фермента CRT1

Терапевтический эффект данных лекарств сводится к снижению скорости  $\beta$ -окисления ЖК и увеличению энергетических резервов миокарда.



# Mfn-2 и OPA1



# bARKct и SERCA2 $\alpha$

“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 SERCA2 $\alpha$  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 Solhjo  
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