

Кардиодженекс

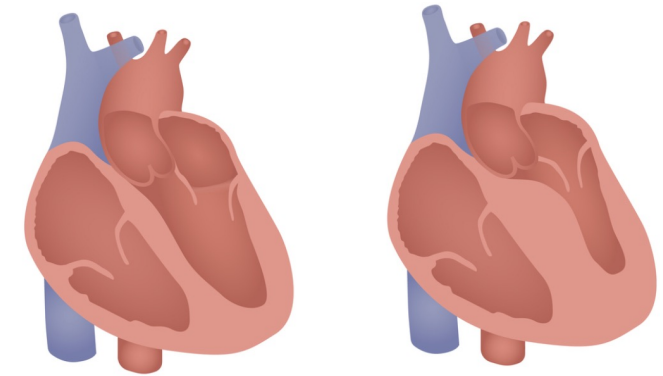
наследственные кардиомиопатии и болезнь Данона

Александр Дерябин

Наследственные гипертрофические кардиомиопатии (ГКМП)

- Группа гетерогенных хронических заболеваний;
- Распространенность варьирует в пределах 1:500 - 1:3 000 в зависимости от этноса, возрастной группы;
- Частота возникновения в зависимости от популяции составляет 0,3-0,5:100 000;
- Не менее 30% нуждаются в хирургическом лечении, а 10% - в трансплантации сердца.

Gene	Protein	Location/Function	Estimated Mutation frequency
MYBPC3	myosin-binding protein C	Sarcomere	40.0%
MYH7	β-myosin heavy chain	Sarcomere	40.0%
TNNT2	cardiac troponin T	sarcomere	5.0%
TNNI3	cardiac troponin I	Sarcomere	5.0%
TPM1	α-tropomyosin	Sarcomere	2.0%
MYL3	myosin light chain 3	Sarcomere	1.0%
MYL2	myosin light chain 2	Sarcomere	unknown
ACTC1	cardiac actin	Sarcomere	unknown
CSRP3	muscle LIM protein	Z disc	unknown
ACTN2	α-actinin 2	Sarcomere	unknown
TCAP	titin-cap/telethonin	Z disc	unknown
MYH6	α-myosin heavy chain	Sarcomere	unknown
TNNC1	slow skeletal and cardiac Troponin C	Sarcomere	unknown
TTN	titin	Sarcomere	unknown



Когда первый симптом — катастрофа: известные спортивные кейсы, связанные с ГКМП

БАСКЕТБОЛ

1990

Hank Gathers

NCAA • Loyola Marymount • 23 года

Коллапс во время матча. Этот кейс стал одной из самых известных историй внезапной смерти в студенческом баскетболе.

Аутопсия связала смерть с ГКМП.

ФУТБОЛ

2003

Marc-Vivien Foé

Cameroon / Manchester City • 28 лет

Коллапс на поле во время полуфинала Кубка конфедераций. Смерть широко освещалась мировой прессой.

Reuters: причиной была гипертрофическая кардиомиопатия.

ФУТБОЛ

2004

Miklós Fehér

Benfica / Hungary • 24 года

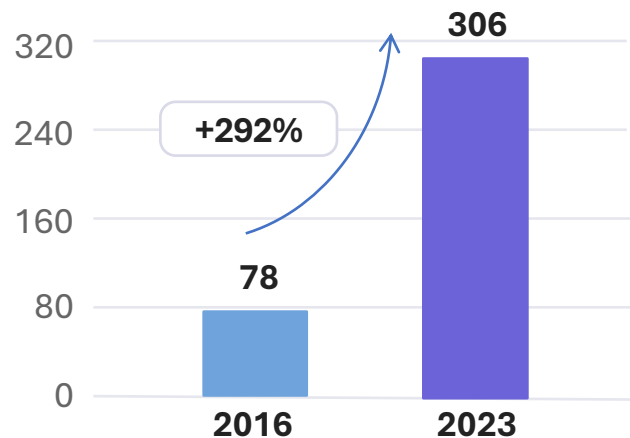
Коллапс в концовке матча Benfica. История запомнилась миллионам зрителей как внезапная трагедия в прямом эфире.

Широко документировано: аритмия на фоне ГКМП.

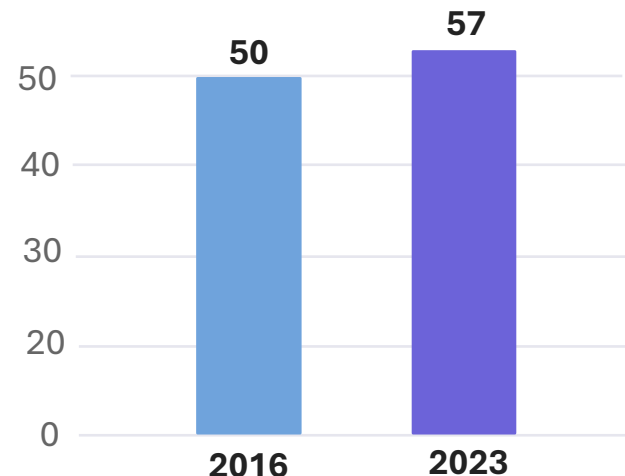
ГКМП стала видимой далеко за пределами кардиологии — в том числе через внезапные смерти известных спортсменов, которые выглядели здоровыми до момента коллапса

ГКМП как недооценённый рынок: эпидемиологический сдвиг и терапевтический потенциал

Распространённость ГКМП, случаев на 100 000



Частота возникновения ГКМП, случаев на 100 000 новорождённых



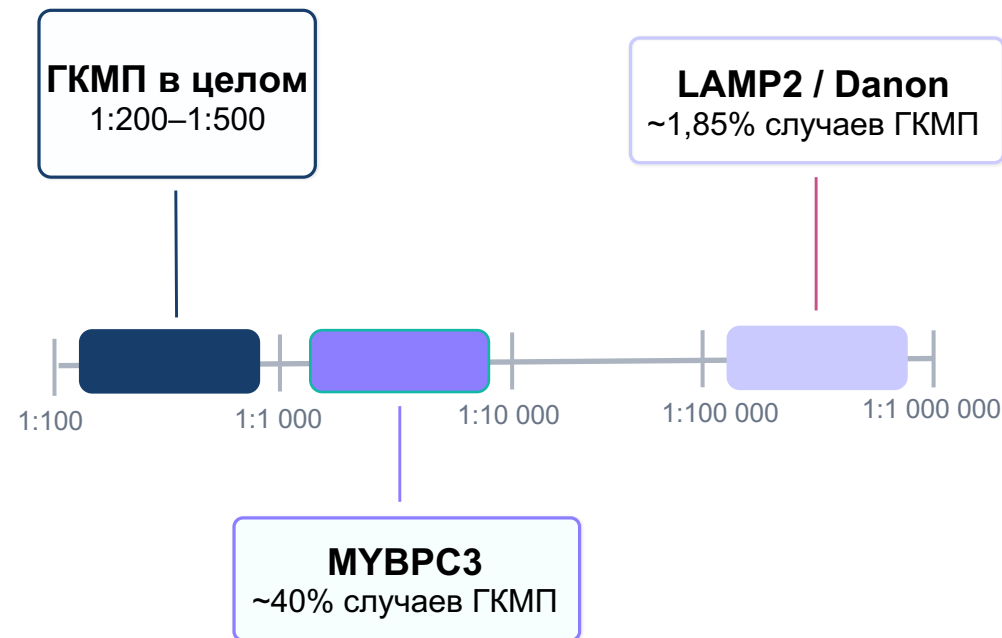
! Выраженная недооценка истинной распространённости !

3 060

человек с ГКМП
в городе на 1 млн жителей

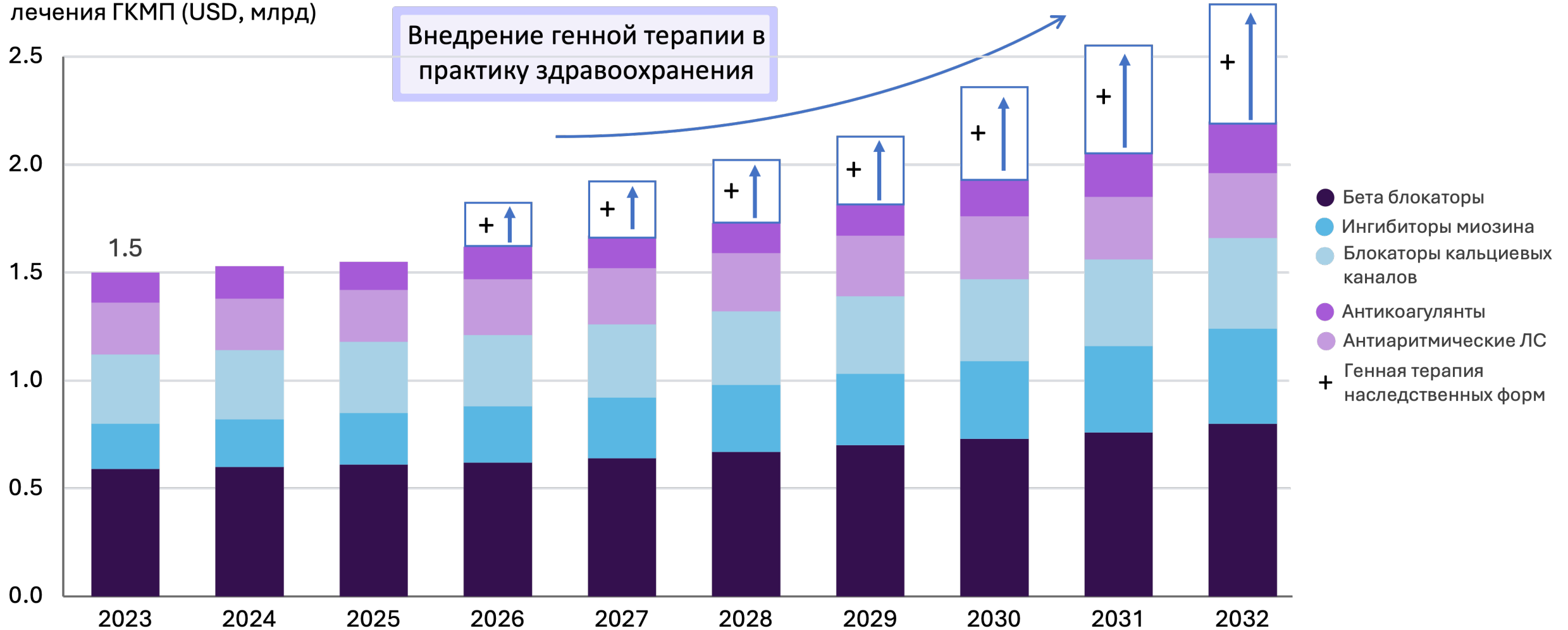


Необходимость системного поиска пациентов, диагностики и лечения в рутинной клинической практике

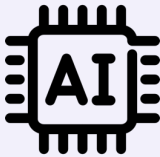


Рынок ГКМП: от стандартной терапии к новым драйверам роста

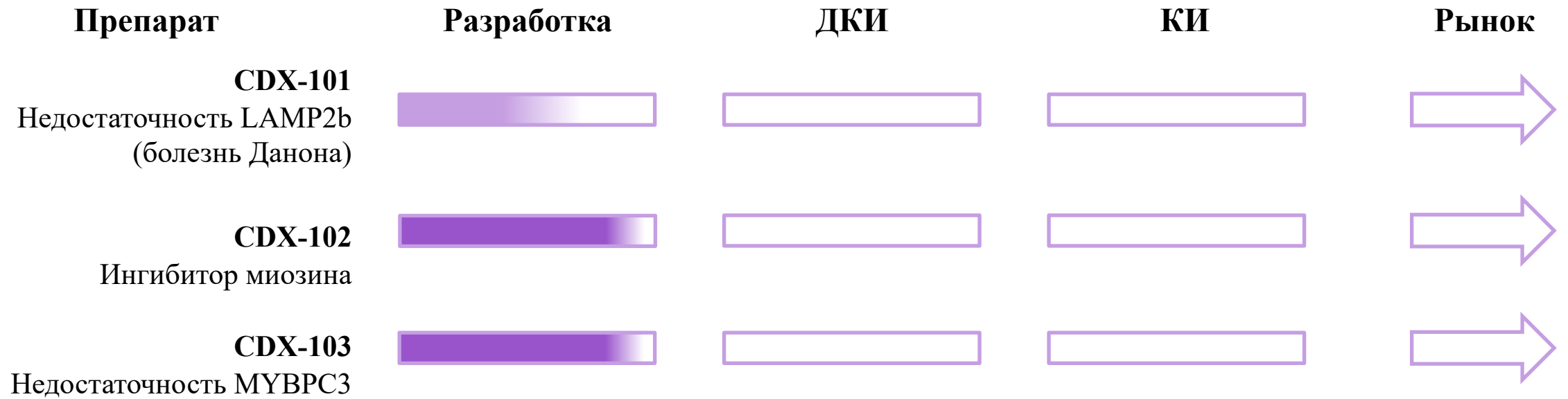
Рынок препаратов для
лечения ГКМП (USD, млрд)



Проекты Кардиодженекс

	Платформа	Индикация	Статус
	Рекомбинантные AAV	rAAV-LAMP2b	Переход на животную модель
		rAAV-MYBPC3	Оценка специфической активности на животных
	Малые молекулы	Ингибиторы сердечного миозина	Гипертрофическая кардиомиопатия
			Скрининг и поиск drug-кандидата

Пайплайн



Планы

Наследственные ГКМП (MYBPC3, LAMP2)

- Оптимизация имеющихся конструкций MYBPC3 (повышение экспрессии, снижение офф-таргетной активности);
- Получение результатов proof-of-concept эксперимента MYBPC3 (молекулярные и физиологические параметры коррекции патологии);
- Набор животных LAMP2 КО в экспериментальные группы и запуск proof-of-concept исследования.

Ингибиторы миозина

- Оптимизация фармакодинамических свойств структуры – кандидата;
- Дизайн и синтез оптимизационной серии;
- Оценка активности синтезированных молекул, фармакокинетическая характеристика соединения-лидера;
- Оценка активности на животной модели ГКМП (например, недостаточность MYBPC3).

Проекты в лицах, партнеры



Дерябин Александр Сергеевич
(ген. директор), к.б.н.
ex-Sanofi (Rare Disease BU), ex-ИБХ РАН



Заклязьминская Елена Валерьевна
д.м.н., врач-кардиогенетик
РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

Научные сотрудники



Кубекина Марина,
к.б.н.
ex-ИБГ РАН



Козлова Екатерина,
НМИЦ онкологии
Н.Н. Блохина

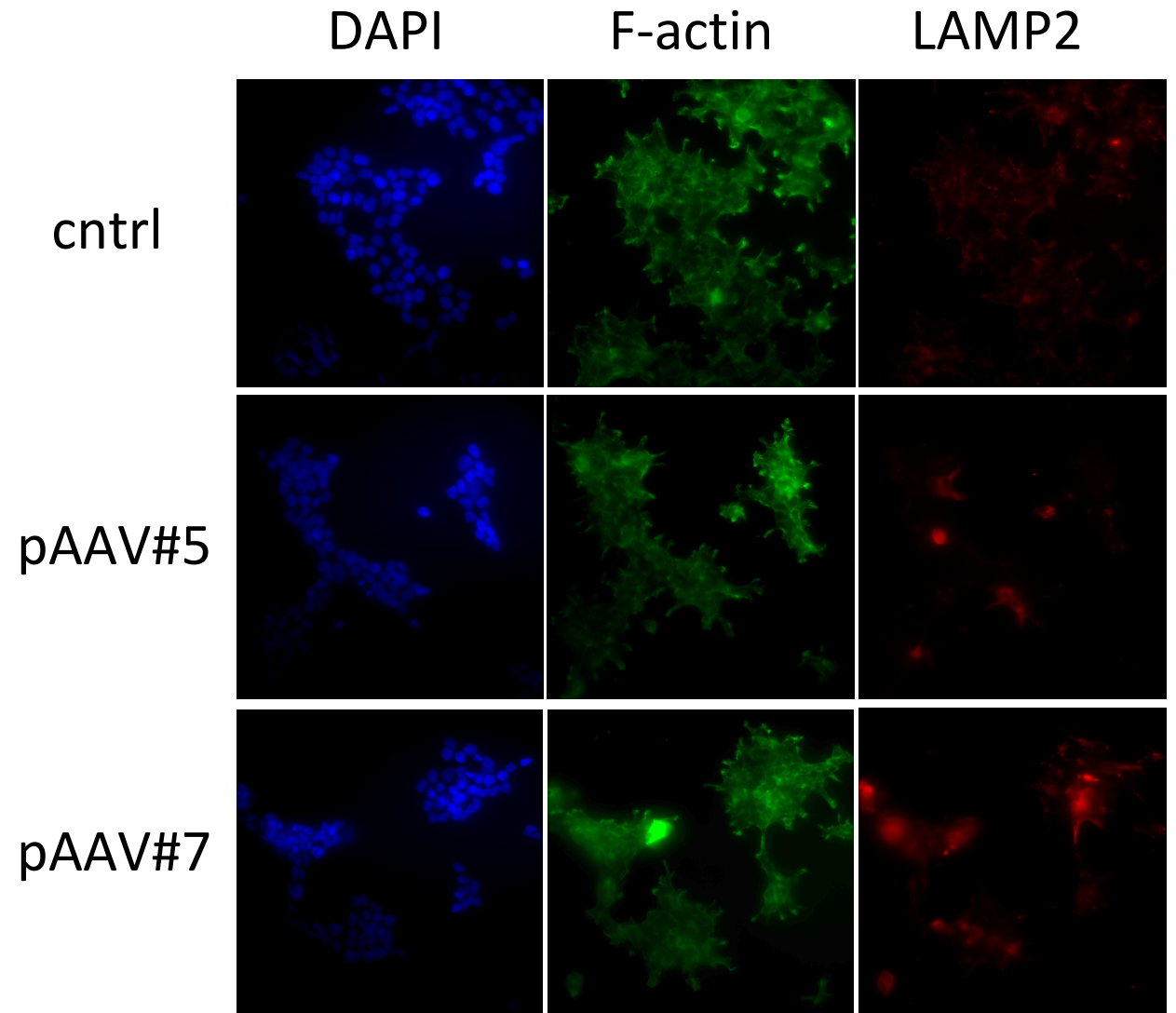
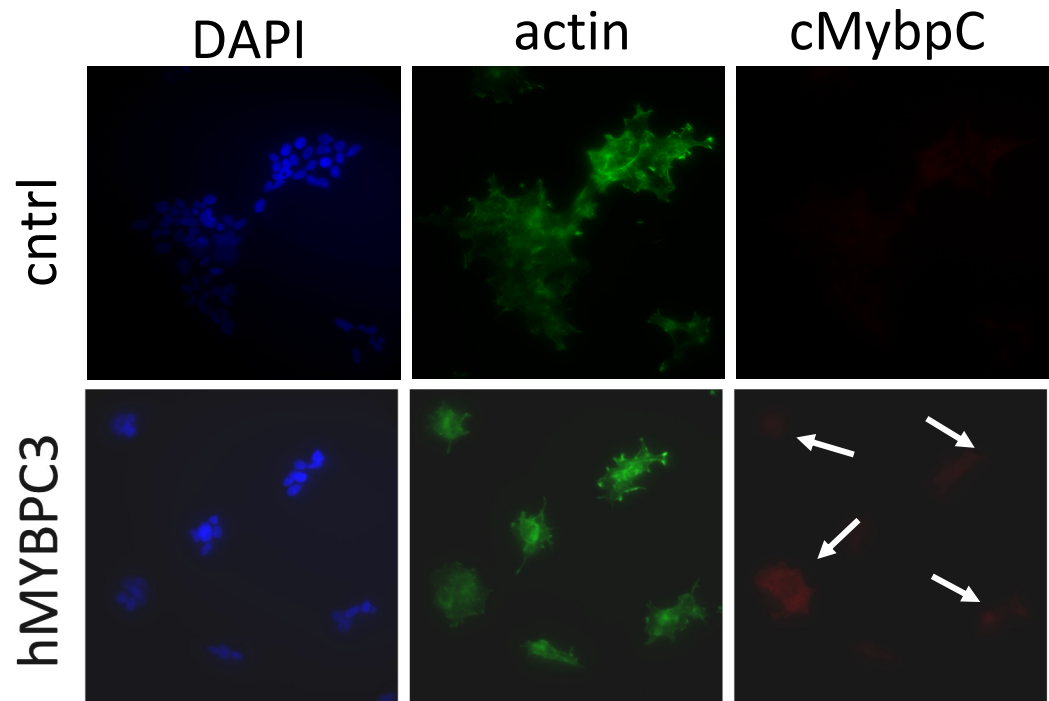


Спасибо за внимание!



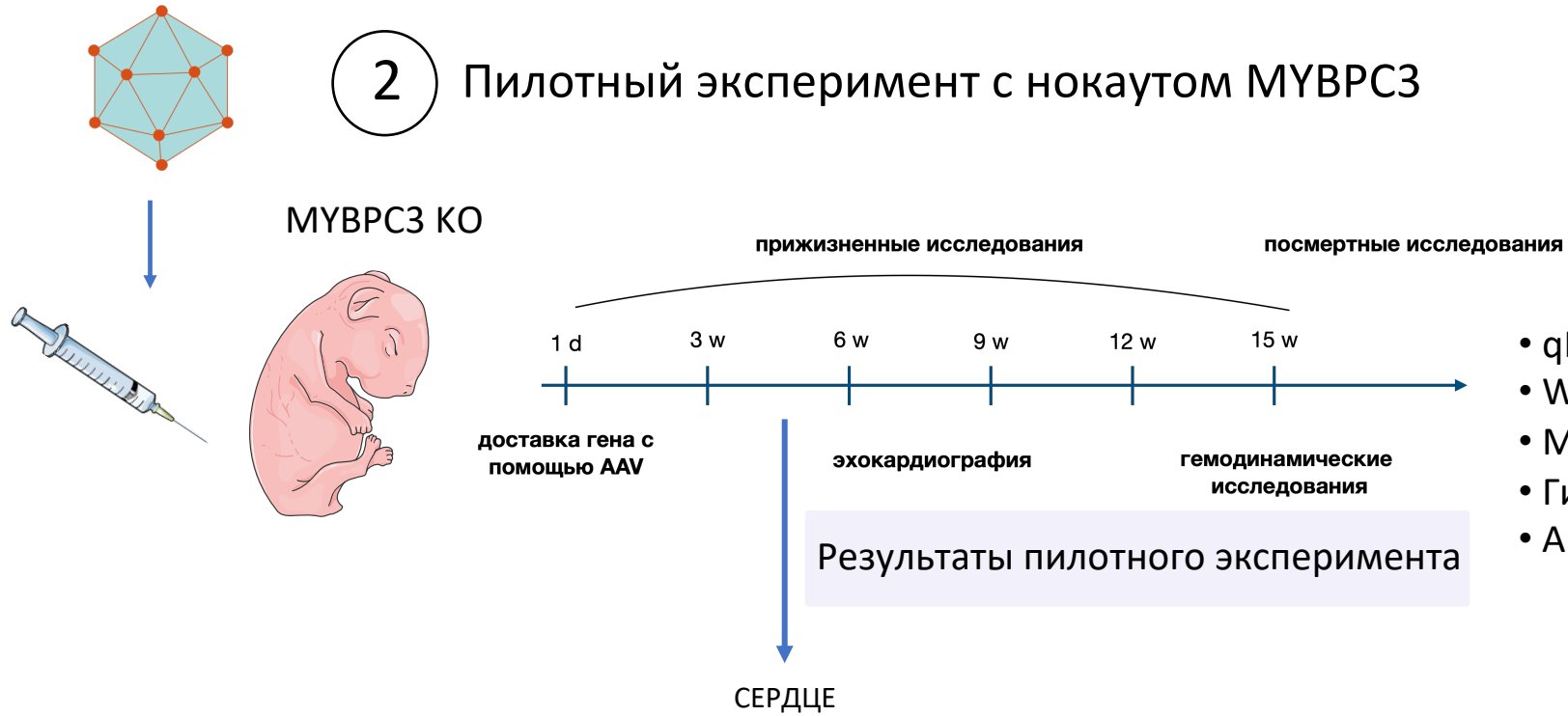
Текущие результаты

1 Проведена оценка экспрессии белков в клеточной культуре

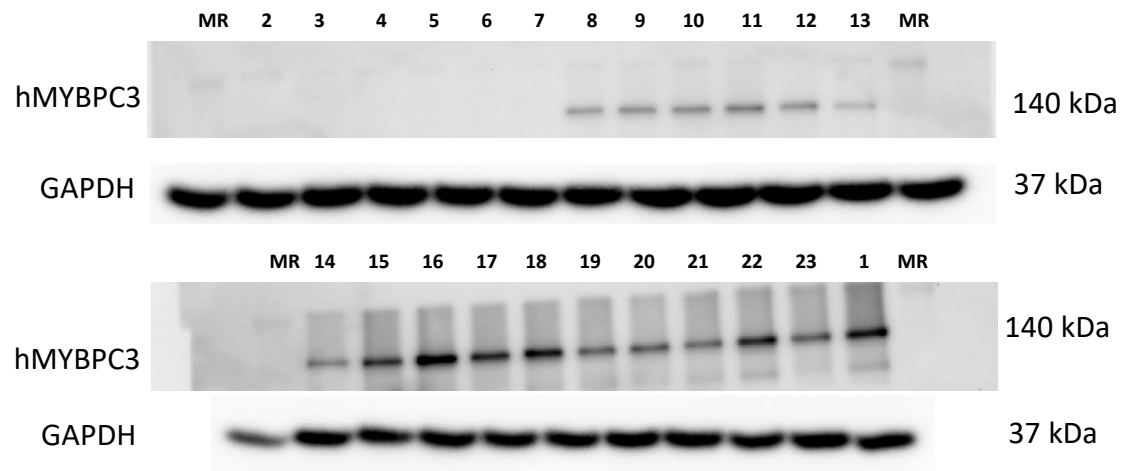


Текущие результаты

2 Пилотный эксперимент с нокаутом MYBPC3



- qRT-PCR
- WB
- Морфометрический анализ
- Гистологический анализ, IHC
- Анализ сыворотки на ALP, ALT



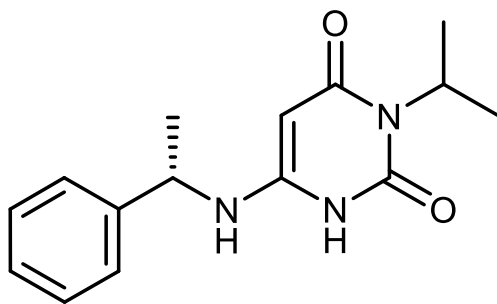
	№ мыши	Генотип	Группа
8	29	Mybpc3	Вирус
9	30	Mybpc3	Вирус
10	31	Mybpc3	Вирус
11	32	Mybpc3	Вирус
12	33	Mybpc3	Вирус
13	34	Mybpc3	Вирус

Текущие результаты

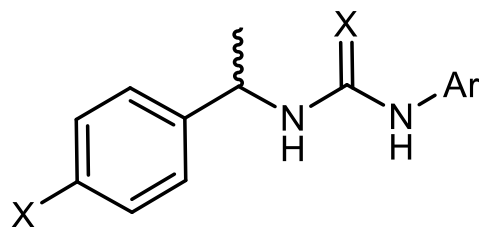
✓ Проведен скрининг предполагаемых ингибиторов (в партнерстве с Синтелли) – 129 шт. (АТФаза миофибриллярных волокон сердца / быстрых мышечных волокон);

✓ Проведен скрининг предполагаемых ингибиторов (в партнерстве с Vichem);

✓ Получено 2 hit молекулы для дальнейшей оптимизации.



Mavacamten



VCC476712

41% inh @ 10 μ M/5 μ M actin
31% inh @ 10 μ M/25 μ M actin
41% inh @ 50 μ M/25 μ M actin
IC₅₀ curve is very similar to Mavacamten's

