

Убивая убийцу

В 2011 году исполнилось четыре десятилетия войне против рака, которую объявил президент Ричард Никсон, запустив широкую программу финансирования исследований в этом направлении. Результаты есть, но они, по мнению специалистов, достаточно скромны: в качестве основных методов лечения используются всего три основных — оперативное вмешательство, химио- и радиотерапия — и их комбинации. Все они имеют свой предел возможностей и побочные эффекты. Однако сейчас ученые пытаются использовать механизмы, скрытые непосредственно внутри клеток



Выступая на первом Всероссийском симпозиуме «Новейшие клеточные технологии в медицине», академик **Евгений Давидович Сverdлов** (Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН) отметил: «Общее мнение таково: количество работ по онкологии достигает Луны, но прогресс совершенно не очевиден», — сказал ученый, предвзято рассказав о невирусной генной терапии одного из самых смертельных заболеваний в мире.

Невирусная генная терапия подразумевает исправление или уничтожение генетической причины заболевания с помощью искусственного введения в клетку новой информации. Делается это двумя способами: *ex vivo*, когда клетки сначала берут из организма, затем корректируют и после этого возвращают обратно, а также *in vivo* — нужные гены доставляют «внутри», ничего не вынимая.

Кроме того, есть различные стратегии, по которым можно действовать. В онкологии наиболее распространенным дефектом является отсутствие универсального кластер-гена P53, соответственно, можно ввести его искусственно. Часто встречается подавление нежелательного участка ДНК, плюс так называемая суицидная генная терапия — в этом случае используются инструменты, ко-

торые кодируют ферменты и образуют токсин внутри опухоли. Есть и еще один вариант: усиление иммунного ответа, для чего специальным образом модифицируют клетки, причем, как те, против которых работает иммунитет, так и те, что осуществляют процесс. Все эти стратегии можно (а в некоторых случаях и нужно) комбинировать.

В настоящее время испытываются более 2000 генно-терапевтических препаратов (данные на июнь 2014 года). Из них около 70% принадлежат направленным против онкологических заболеваний. «Такая цифра не случайна, — говорит исследователь, — потому что этот недуг не поддается лечению, и если в случаях с другими болезнями мы наблюдаем явный прогресс с уменьшением смертности, то здесь он есть только в некоторых детских видах рака крови. Во всех остальных вариантах смертность растет, а частота встречаемости в популяции постоянно увеличивается, несмотря на то, что в борьбу с онкологией вкладываются громадные деньги».

Существует два подхода к генной терапии рака: персонализированный, направленный на лечение конкретной опухоли у конкретного пациента, и генерализованный — он ориентирован на развитие методов, универсально применимых к разным видам онкологических заболеваний.

Например, SIRLK — подход личностный. Дело в том, что в каждом злокачественном новообразовании, отличном друг от друга, обнаруживается повышенная экспрессия одного из генов — причем нельзя сказать заранее, какого именно. Тем не менее их можно подавлять с помощью коротких РНК, но эта же маленькая последовательность не будет работать в ином случае.

«Входит... и выходит! Замечательно выходит!»

Чрезвычайно важной проблемой для исследователей является непосредственно доставка генетического материала. Можно делать это с помощью вируса: в его геном встраивается терапевтический кусочек и, словно вагон за паровозом или нитка за иглой, следует в организм.

«Использование рекомбинантных вирусов, как способ введения, сейчас играет важную роль в генной противоопухолевой терапии, — объясняет Евгений Сverdлов. — Это очень эффективно,



однако имеет ряд существенных недостатков: трудности производства и хранения, продление иммуногенности, цитотоксичность, потенциальная канцерогенность. Кроме того, такие системы дороги и малодоступны, особенно в бедных и слабо развивающихся странах (то есть и у нас)».

Другой вариант — синтетические природные соединения для переноса ДНК. Они существенно менее эффективны, чем предыдущие, но не иммуногенны, могут многократно вводиться пациенту, используемый для доставки материал менее вреден для организма, производит его относительно дешево, а хранить просто. «Думаю, стоимость таких препаратов будет гораздо дешевле, чем вирусных, но пока они не появились на рынке», — отмечает исследователь.

Наконец, еще одна возможность: эффективная, но дорогая клеточная система доставки — новое направление, в ходе которого используются в том числе иммунные клетки.

«SART-технология... — говорит Евгений Сverdлов. — На сегодняшний день — это апофеоз генетической терапии, о которой много пишут и которая является вариантом персонализированного подхода. Из организма изымаются Т-клетки, модифицируются (в них водятся гены), а затем возвращаются в организм. Квинтэссенция работ — попытки придать специфичность моноклональных антител Т-клеткам иммунной системы».

Жизнь Т-клетки можно охарактеризовать словами известной песни: «Наша служба и опасна, и трудна...» Выражается это в следующем. «Если кто-то кое-где у нас порой честно жить не хочет», а хочет, напротив, всячески вредить здоровью, специальные рецепторы распознают сигнал нехороших товарищей и ведут «незримый бой».

«Стандартный ответ заключается в том, что у Т-клетки есть часть, которая узнает антиген, и часть, передающая информацию внутрь клетки. Плюс еще ко-стимуляторная молекула, именно она понимает, против чего необходимо сформировать иммунный ответ», — объясняет Евгений Сverdлов. Соответственно, на клетке, против которой нужно «поработать», помещают ко-стимуляторную молекулу: она распознается аналогичными рецепторами и антигеном, связанным с частицей главного комплекса гистосовместимости. Эти два сигнала, действующие совместно, приводят к нане-

сению полноценного «удара» со стороны иммунитета. Моноклональные же антитела просто узнают антиген вне зависимости от того, связан он с молекулами главного комплекса гистосовместимости или нет.

Идея, по словам ученого, заключается в том, чтобы реконструировать Т-клеточный рецептор так, чтобы на его конце находилась узнающая часть моноклонального антитела. Сигнал же должен передаваться на комбинированную молекулу, которая включает в себя сигнальные частицы: Т-клеточного рецептора как такового и ко-стимулирующего рецептора. «Таким образом, — поясняет Евгений Сverdлов, — мы избегаем ненужных сложностей и можем задать специфичность к любому клеточному рецептору, выбирая моноклональное антитело».

Полезное самоубийство

«Мы занимаемся суицидной генной терапией, — говорит ученый. — Это универсальная система, она похожа на «химию» и направлена на наиболее общее свойство раковых опухолей, заключающееся в их повышенной способности к делению».

Суть работ в следующем: в раковые клетки вводится ген-фермент, который превращает нетоксичные про-агенты в токсины и убивает раковую клетку, однако при этом распространяется и на соседние. Это позволяет увеличить эффективность действия, и таким образом, лечение превращается в двустадийное.

Разумеется, перед исследователями возникает много проблем: например, приходится преодолевать барьеры, которые организм ставит на пути проникновения агентов — как вирусных, так и нет. Кстати, такую систему можно сочетать с иммунным ответом, и поэтому она состоит как из терапевтического суэксайд-гена, так и гена-стимулятора иммунитета.

«По истечении нескольких лет работы мы пришли к выводу: нужен еще третий элемент вмешательства, в нашем случае — радиотерапия. Когда мы используем все три способа нанесения удара, то опухоль в подавляющем большинстве случаев не развивается», — утверждает Евгений Сverdлов.

Юлия Позднякова
Екатерина Пустолякова
Фото Юлии Поздняковой

Конкурс

ФГБУН Институт нефтегазовой геологии и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН объявляет конкурс на замещение должности на условиях срочного трудового договора, заключаемого с победителем конкурса по соглашению сторон: младшего научного сотрудника в лабораторию электромагнитных полей (кандидат наук по специальности 25.00.10 «геофизика, геофизические методы поисков полезных ископаемых») — 1 вакансия. Требования к кандидатам — в соответствии с квалификационными характеристиками, утвержденными постановлением Президиума РАН от 25.03.2008 г. № 196. Срок подачи документов — не позднее двух месяцев со дня публикации объявления. Дата проведения конкурса: по истечении двух месяцев со дня выхода объявления, на ближайшем заседании конкурсной комиссии. Место проведения конкурса: ИИГГ СО РАН, г. Новосибирск, пр. Ак. Коптюга, 3, каб. 413. Заявления и документы направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Коптюга, 3. Объявление о конкурсе и перечень необходимых документов размещены на сайте института (www.ipgg.sbras.ru). Справки по тел.: 333-08-58 (отдел кадров).

ФГБУН Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН объявляет конкурс на замещение вакантной должности младшего научного сотрудника по специальности «термология» на условиях срочного трудового договора, заключаемого с победителем конкурса по соглашению сторон. Требования к кандидатам — в соответствии с квалификационными характеристиками, утвержденными постановлением Президиума РАН от 25.03.2008 г. № 196. Срок конкурса — два месяца со дня публикации объявления. Заявления и

документы направлять по адресу: 677980, г. Якутск, пр. Ленина, 41, ИБПК СО РАН, каб. 226. Справки по тел.: 8(4112) 33-57-59 (ученый секретарь), 33-59-35 (отдел кадров). Дата, время и место проведения конкурса: 16 марта 2015 г., 14:30 час., конференц-зал ИБПК СО РАН, г. Якутск, пр. Ленина, 41. Объявление о конкурсе и перечень необходимых документов размещены на сайте института: ibpc.ysn.ru.

ФГБУН Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН объявляет конкурс на замещение вакантной должности научного сотрудника по специальности 01.04.08 «физика и химия плазмы». Дата проведения конкурса: 02.03.2015 г.; время: 12:00; место: зал Ученого совета. Документы (с пометкой «на конкурс») направлять в адрес отдела кадров ИЯФ СО РАН: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 11. Справки по тел.: 329-47-88.

Специализированный учебно-научный центр НГУ объявляет конкурс на замещение следующих вакантных должностей: кафедра химии: 2 вакансии на должность профессора; кафедра математических наук ММФ и СУНЦ НГУ: 4 вакансии на должность доцента, 2 вакансии на должность старшего преподавателя, 1 вакансия на должность преподавателя; кафедра дискретной математики и информатики ММФ и СУНЦ НГУ: 1 вакансия на должность заведующего кафедрой; кафедра естественных наук: 1 вакансия на должность доцента; кафедра гуманитарных наук: 1 вакансия на должность преподавателя (специальность «история»). Срок подачи документов — один месяц со дня опубликования объявления. Документы подавать по адресу: 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 11/1. Справки по тел.: 330-30-11.



ЕЖЕНЕДЕЛЬНИК «НАУКА В СИБИРИ»
ДОСТУПНО, ОПЕРАТИВНО, ПРОФЕССИОНАЛЬНО
О ГЛАВНОМ В НАУКЕ

В почтовых отделениях страны продолжается подписка на газету «Наука в Сибири» на первое полугодие 2015 г. Подписной индекс «НВС» — 53012 в общероссийском каталоге «Пресса России», том 1, стр. 154.

Жители новосибирского Академгородка могут оформить подписку на первое полугодие 2015 г. непосредственно в редакции (пр. Ак. Лаврентьева, 17, к. 217) с самостоятельным получением свежих номеров газеты в холле здания Президиума СО РАН. Цена полугодовой подписки — 120 руб.