

Можно ли создать такие препараты для лечения онкологических заболеваний, которые обладали бы сверхмощной способностью убивать опухолевые клетки и при этом были минимально токсичными? Казалось бы, ответ очевиден – невозможно, потому что второе явно противоречит первому: чем «ядернее» бомба, тем больше разрушений вокруг места взрыва. Но, оказывается, в данном случае верен неочевидный ответ – возможно.

Разработкой именно таких препаратов занимается международный коллектив учёных – Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», объединивший химиков, биотехнологов, онкологов и специалистов по ядерной медицине из Уппсальского университета (Швеция), НИИ онкологии Томского научного центра и Института биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова.

О смелых научных замыслах и вероятности их практической реализации мы беседуем с руководителем лаборатории молекулярной иммунологии Института биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова академиком РАН Сергеем ДЕЕВЫМ.

– Сергей Михайлович, разрешите начать с вопроса о личном. Ваша научная биография – пример того, что нелинейная траектория может быть высокоэффективной? Выпускник МГУ с дипломом химика стал академиком в области молекулярной биологии и работает в сложнейшем разделе – диагностика и лечение агрессивных метастазирующих опухолей.

– Мною всегда двигал интерес к новому. Наука меняется революционно, и я менялся вместе с ней. Защитив кандидатскую диссертацию по химии белка, вскоре увидел, что зарождается новое направление – геновая инженерия, и меня потянуло в эту сторону.

– Затем произошёл крутой вираж – вы занялись исследованиями на стыке иммунологии и онкологии. Почему? Именно в этой области лежит основной запрос современной медицины?

– Прежде всего, отмечу, что иммунология – настолько сверхважная, сверхинтересная и сверхсложная наука, что в течение XX-XXI веков нобелевские премии, так или иначе связанные с иммунологией, вручались почти двадцать раз.

Итак, моя докторская диссертация была посвящена уже генетике иммунного ответа. Причём в исследовании, которое легло в её основу, вашему покорному слуге удалось слегка уточнить некоторые детали механизма генетического принципа образования разнообразия антител, за открытие которого в 1987 г. Судзуми Тонегава получил Нобелевскую премию. Это маленькое, но важное уточнение.

– Осмелюсь предположить, что, защитив докторскую, вы вновь задумались, чем заниматься дальше.

– Верно. И понял, что хочу работать в той области науки, которая в большей мере ориентирована на медицинскую практику. Во время командировки в США я обсуждал с моим американским коллегой Денисом Бёртоном, одним из пионеров активно развивавшейся тогда геной инженерии антител, наиболее «горячие точки» приложения этой мощной методологии к медицинским проблемам. В то время – в начале 1990-х – остройшей проблемой был вирус иммунодефицита человека. Но Бёртон сказал мне: «ВИЧ не вечная и не самая серьёзная проблема. Есть раздел науки, который был, есть и всегда будет актуальным – онкология». Этот разговор стал очень важным для меня. Рак – действительно бесконечная в плане научных исследований тема. Универсального средства от него нет и, скорее всего, не будет никогда, но можно попытаться предложить максимально эффективные подходы к лечению этого заболевания.

Кстати, ещё в 1990 г. мне попала в глаза статья о фаговом дисплее – новом лабораторном методе массового параллельного анализа и отбора наиболее перспективных вариантов белков, пептидов или рекомбинантных антител для специфического нацеливания на определённую мишень. Я тогда подумал: появляется уже не умозрительная, а вполне реальная возможность генно-инженерно конструировать мультифункциональные молекулы направленного действия применительно к разработке препаратов против рака. И окунулся в эту тему с головой.

– Всё получилось сразу? Не сразу, но получилось. Интуиция не подвела, взятый курс

Авторитетное мнение

Чем больше – тем меньше

Только большая наука способна получать эффекты из парадоксов

оказался верным и результативным, не зря в 2018 г. группа учёных получила за направленную эволюцию ферментов и технологию фагового дисплея Нобелевскую премию. Используя эти подходы, мы с коллегами создали несколько перспективных противоопухолевых соединений с высоким прицельным и поражающим действием.

Переключившись на тему «онкология», наш коллектив занялся созданием бифункциональных конструкций, где сочетаются искусственные полипептиды (аналоги антител), которые узнают рецепторы раковых клеток, и токсические соединения. Это попытка воздействовать на рак избирательно, уничтожая именно клетки опухоли, чем, собственно, мы и занимаемся последние четверть века.

В середине 2000-х наша лаборатория для создания такого рода конструкций начала использовать наночастицы. Мы увидели реальную возможность применения нанотехнологий в онкотераностике. Тераностический агент должен одновременно обеспечивать направленную доставку к молекулярной мишени, эффективное и селективное воздействие на молекулярную мишень и визуализацию патологического очага в процессе лечения. Для этого к направляющей молекуле прикреплены какая-то метка – флюоресцентная или радиоактивная – и токсический агент. Препарат должен сам безошибочно найти патогенный очаг и уничтожить его, а врач имеет возможность контролировать движение препарата по организму и эффективность его действия, то есть видеть оставшиеся и вновь возникающие очаги опухоли. Наночастицы для этой цели как раз отлично подходят, поскольку они сами могут быть рентгеноконтрастными, флуоресцентными, магнитными, и у них большая поверхность, к ней можно прикрепить как направляющую молекулу, так и токсин.

Использование радионуклидов при создании таких соединений оправданно, потому что радионуклидная визуализация позволяет выявлять молекулярные мишени в опухолях непосредственно в организме человека, что важно при мониторинге результатов таргетной терапии. В разработке таргетных препаратов для онкотераностики наша лаборатория сотрудничает с коллегами из Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Ещё один исследовательский проект был выполнен в соавторстве с величайшим российским физиком, нобелевским лауреатом Жоресом Алфёровым. Мы сделали наночастицы, которые несли в себе две «боеголовки» – радиоизотоп, который воздействовал на раковые клетки, и биологический токсин. Нам удалось за счёт сочетанного действия радиоактивности и токсина в 2200 раз увеличить избирательность поражающего воздействия на опухолевые клетки. Цель была именно такой – наращивая силу атаки на опухоль,

одновременно снизить токсичность химиотерапии. В данном случае за счёт направляющих молекул мы увеличиваем концентрацию действующего агента в патогенном очаге, а в здоровых тканях его накопление уменьшается.

– Можно ли придумать химиотерапевтический препарат с нулевой токсичностью?

– Стопроцентной избирательности достичь не удаётся, но мы стараемся сделать её всё более и более высокой, в частности, используя в «конструкторе» агенты, разные по механизму действия. В проекте с Жоресом Алфёровым

использовали токсин и радионуклид, в другом случае – токсин плюс антибиотик, статья об этом российском опыте только что опубликована в престижном журнале «ACS Nano». Суть обеих разработок в том, что мы понижаем концентрацию каждого из действующих агентов за счёт их сочетанного действия: в одном случае, как уже сказано, нам удалось повысить эффективность воздействия на опухоль более чем в 2000 раз, в другом – в 1000 раз. Параллельно получаем эффект щадящего воздействия на здоровые ткани организма.

– Как это возможно: снизить концентрацию действующего вещества в лекарстве и при этом увеличить степень его лечебного воздействия, одновременно уменьшив токсичность? Нонсенс же...

– На поверхности опухолевой клетки есть белки-маркёры. Но, к сожалению, абсолютно специфичных опухолевых маркёров нет, они встречаются и на здоровых клетках. Терапия направленной доставки основана на том, что на опухолевой клетке этих белков значительно больше и они «сидят» очень густо, а на здоровой клетке их мало. Используя хорошие направляющие молекулы, мы можем запустить механизм адресной доставки токсина к опухолевым клеткам и повысить таким образом его концентрацию именно в патогенной ткани. При этом здоровые органы и ткани получают существенно меньшую его дозу.

– Всё, о чём вы рассказываете – теория, или практическая медицина может надеяться получить такое противораковое оружие в обозримом будущем?

– Может надеяться. За последние 25 лет произошли революционные изменения в методологии геной и белковой инженерии. Я даже завидую своим молодым коллегам: сейчас можно придумать молекулу, смоделировать её на компьютере, закодировать в ДНК-коде и потом получить целевой белок, который может стать прототипом будущего лекарственного средства. Технологически реализовать научную идею в опытный образец, выполнить лабораторный эксперимент стало намного легче. Гораздо труднее организовать, провести и обосновать результаты доклинических и клинических испытаний новых лекарств и технологий.

Нашей лабораторией в этом смысле повезло, у нас установились хорошие партнёрские отношения с профессором Владимиром Толмачевым, директором отделения иммунологии, генетики и патологии Университета Уппсалы из Швеции и профессором Анной Орловой из того же университета. Это одни из мировых лидеров в области радиотерапии и радиоизотопной диагностики рака. Другим партнёром в нашем тройственном союзе является профессор Владимир Чернов, заместитель директора по науке НИИ онкологии Томского на-

учного центра, признанный специалист в области радиологии. Таким образом, объединив знания и опыт трёх научных коллективов, мы сфокусировались на конструировании и совершенствовании соединений для радиотерапии онкологических заболеваний.

Работа напряжённая и, можно сказать, филигранная. Например, изменяя буквально три аминокислоты в молекуле направляющего белка, оказалось возможным в четыре раза уменьшить накопление радиоизотопа в печени и при этом обеспечить очень сильное и специфичное связывание препарата с

опухолевой клеткой. Представьте эффект: пациент во время радиотерапии получит побочную дозу радиоактивности в четыре раза меньше, это же важно! В нашем российско-шведском научном объединении у каждой команды своя чёткая задача: мы делаем адресные белки, шведская группа оптимизирует методологию мечения этих белков радионуклидами и тестирует их на лабораторных животных с привитыми опухолями человека, а томские учёные-онкологи тестируют самые лучшие варианты наших разработок. В частности, сейчас клиницисты оценивают эффективность и переносимость препарата, который по нашей задумке должен быть эффективен в отношении опухолей, избыточно экспрессирующих онкомаркёр HER2: рака молочной железы, яичника и ряда других новообразований.

– Это тоже «конструктор»?

– Да, это пептид, к которому присоединён изотоп. Пептид играет роль вектора, узнающего раковую клетку и доставляющего препарат прямо к ней. А изотоп может быть диагностическим либо терапевтическим в зависимости от целей. В первом случае к направляющей молекуле присоединяем радиоактивный йод или радиоактивный технеций, благодаря чему данная конструкция находит точное местоположение опухоли и самое главное – её метастазы и даёт возможность визуализировать эти патогенные очаги. Для терапевтических целей диагностический изотоп можно заменить на другой, который имеет тип и энергию излучения, достаточную для того, чтобы убить раковую клетку – скажем, технеций 99m меняем на лютеций-177.

Онкологи проводят научно-клинические исследования и дают нам рекомендации, что необходимо подкорректировать. Хочу подчеркнуть, что я с огромным уважением отношусь к врачам. Мы знаем, как сделать, а врачи должны нам сказать, что сделать. В любой цепочке создания новых методов или средств лечения болезней главные действующие лица – это врачи-практики, именно их задача – проверить, насколько удачно то, что придумали учёные.

– За рубежом только что вышла очередная статья вашего научного коллектива, где описан уже новый вариант конструктора.

– Речь идёт о той же стратегии синергичной комбинированной адресной иммуно/химиотерапии, но теперь с помощью технологии двойного наведения на одну мишень. Новизна заключается в том, что мы к одному и тому же белку-рецептору на поверхности опухолевой клетки направляем конструкцию с двумя разными узнающими молекулами, которые нацелены на разные участки этого рецептора. Иными словами, противоопухолевый биоконструктор, оснащённый двумя «боеголовками», заходит в цель не через одни ворота, а через двое.

А сам «конструктор» в данном случае представляет собой соеди-

нение трёх компонентов. Первый – наночастицы, «заправленные» антибиотиком доксорубицином и адресным полипептидом – аффибоди, который распознает молекулы HER2 на поверхности раковых клеток. Второй – краситель, позволяющий увидеть, что происходит в организме после запуска препарата. Третий компонент – фрагмент токсина из синегнойной палочки, связанного с другим адресным полипептидом, тоже узнающим онкомаркёр HER2.

Таким образом, у двух узнающих молекул одна задача, но разные механизмы действия, и обе они,

потенцируя действие друг друга, уничтожают опухолевую клетку. По аналогии с боевыми действиями: можно бомбить военный вражеский корабль с самолёта, можно торпедировать с подводной лодки, но лучше делать то и другое одновременно.

Использование двух «боеголовок» позволяет, как и случае с препаратами, о которых я говорил выше, значительно снизить эффективную концентрацию лекарства для достижения того же лечебного результата и при этом минимизировать побочные эффекты химиотерапии.

– И снова «очевидное-невероятное»: вы направляете в организм уже не одно, а два разных токсичных вещества, и при этом добиваетесь снижения токсичности терапии в целом.

– Да, токсичность снижается, как бы парадоксально это ни выглядело. Если брать каждый из компонентов отдельно – токсин синегнойной палочки или антибиотик – их концентрация, необходимая для уничтожения хотя бы 50% раковых клеток, должна быть высокой. Но когда мы берём два вещества вместе, они усиливают друг друга, возникает эффект супер-аддитивного действия, и тогда можно взять концентрацию обоих веществ в тысячу раз меньшую при том же поражающем действии. Длительность терапии, по нашим предположениям, не будет увеличиваться.

Кстати, в этой научной работе есть, на мой взгляд, гораздо более значимый результат. Все врачи знают о высокой вероятности рецидива рака даже после, казалось бы, успешного лечения. Поэтому очень важно найти и убить все до единой опухолевой клетки. В лабораторном эксперименте на животных мы достоверно обнаружили исчезновение вторичных очагов рака. Именно эту способность предложенной нами новой противоопухолевой конструкции я считаю гораздо более весомым итогом, чем даже тысячекратное снижение концентрации токсичных веществ.

– Вы можете этот феномен объяснить?

– Вероятно, могу. Не только уже сформировавшиеся закреплённые конгломераты опухолевых клеток, но и отдельные циркулирующие по организму клетки оказываются в поле зрения созданных нами конструкций. А благодаря высокой аффинности узнающих молекул раковые клетки попадают в их «руки» и не в силах высвободиться. Ну а дальше в дело вступает тот самый токсический агент, прикреплённый к направляющей молекуле.

– Это случайно получилось, или вы такую задачу ставили исходно?

– Конечно, не случайно. Это была цель, к которой мы шли не один десяток лет.

Беседу вел
Елена БУШ,
обозреватель «МГ».