



Академик **Валентин Власов:**

«Наша сверхзадача – создать эффективные технологии для медицины будущего»

В

Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН занимаются изучением биологических молекул и молекулярных механизмов, обеспечивающих функционирование живых систем, и созданием на их основе «интеллектуальных» материалов и устройств для медицины. Уникальность института — в междисциплинарных исследованиях и интеграционных проектах, а также, как говорит его директор академик **Валентин Викторович Власов**, в «привычке во всем идти до конца: от получения новых знаний до создания молекул с заданными функциями и различных медицинских приборов».

— **Валентин Викторович, давайте начнем с конца — с самого интересного, когда результаты проектов выходят в область медицины. О вашем лечебно-диагностическом учреждении много говорят, к вам едут лечиться даже из-за рубежа.**

— В нашем институте фундаментальные медицинские исследования ведутся в отделе, которым руководит заслуженный врач России профессор А.И. Шевела. Практической работой с пациентами занимается инновационная институтская компания «Центр новых медицинских технологий». Наше медицинское подразделение — логическое завершение цепочки научных исследований. Специализация — высокоточная диагностика, малоинвазивная хирургия, репродуктивные технологии с применением самых современных методик, в том числе разработанных в стенах нашего института. Несколько цифр, характеризующих работу компании. Ежегодно — 300 тыс. посещений. Более 1,5 тыс. высокотехнологичных хирургических операций. 30% областных квот на экстракорпоральное оплодотворение. У нас работают самые лучшие областные специалисты. Профессора А.И. Шевела и Г.И. Лифшиц



Академик В.В. Власов

исследуют связь генетических характеристик пациентов с заболеваниями, например такими, как хроническая варикозная болезнь. Наши программы по генетическому тестированию становятся все более востребованными. Мы определяем мутации, которые связаны с повышенной угрозой того или иного заболевания. Это основа прогностической персонализированной медицины, которая сейчас быстро развивается. Предупрежденный, как известно, вооружен. Человек,



В лабораториях ИХБФМ СО РАН работают и маститые ученые, и молодежь

которому известны возможные риски, может построить свою жизнь таким образом, чтобы не заболеть самому и уберечь от проблем свое потомство. Сейчас мы работаем с перечнем из сотни заболеваний, которые можно спрогнозировать с высокой степенью точности. Важно не просто установить, чем человек болен в данный момент, но и увидеть суть проблемы — особенности генов пациента подсказывают, как оптимизировать схему его лечения.

— **Вы первыми в стране и одними из первых в мире начали работу с циркулирующими нуклеиновыми кислотами, которые обнаруживаются в кровотоке. Что это дает?**

— Нуклеиновые кислоты могут служить маркерами заболеваний, по ним можно проводить диагностические исследования. Например, при опухолевом процессе нуклеиновые кислоты опухолевых клеток попадают в кровь. Найдены характерные циркулирующие РНК и ДНК, по которым можно судить о наличии опухоли. Это очень полезные маркеры. Если, допустим, новообразование маленькое и «сидит» где-нибудь в области мозга, то оно не фиксируется никакими другими методами, кроме как по этим маркерам. Причем их можно получить для исследования малоинвазивным методом.

— **Без биопсии?**

— Биопсию делают, когда уже известно, что опухоль есть. Процедура травматична, а иногда крайне затруднена — например, когда опухоль во внутренних органах или в мозге. Анализируя нуклеиновые кислоты крови, мы получаем важную информацию, никак не повреждая ткани.

— **Ваши специалисты недавно получили премию «Призвание» Министерства здравоохранения РФ за разработку метода диагностики нарушений иммунной системы.**

— Да, руководил исследованиями наш сотрудник М.Л. Филиппенко. Диагностика развития иммунной системы у детей помогает понять, правильно ли развивается ребенок и какие нужно принять меры, чтобы впоследствии у него не было тяжелых нарушений.

— **Вы сотрудничаете со многими медицинскими институтами, а компания «Биосан», созданная вашими сотрудниками, обеспечивает чуть ли не всю страну компонентами для производства медицинских диагностических систем.**

— Не только нашу страну. Такие системы на основе ПЦР экспортируются в Германию и Англию.

Компания «Биоссет» производит синтезаторы генов, востребованные во всем мире. Эта продукция экспортируется в 25 стран мира, включая США. Компания «ЭкоНова» производит широко известные жидкостные хроматографы «Милихром». Так что у нас есть хороший опыт разработки приборов. Сейчас мы обсуждаем с нашими партнерами-физиками сверхпроект: очень нужен российский секвенатор генов, без него мы в биологии и медицине — страна второго сорта. Есть идеи, есть интерес со стороны и бизнеса, и ученых, работаем.

— **Но, как вы говорите, самая главная задача — создание терапевтических препаратов для медицины будущего. Когда же это будущее наступит?**

— Мы активно над этим работаем. Наша конечная цель — разработка эффективных противоопухолевых, противовирусных и антибактериальных препаратов. Коллектив наших химиков под руководством академика Д.Г. Кнорре и доктора химических наук Н.И. Гриневой первым в мире начал работы по созданию геннаправленных терапевтических препаратов на основе олигонуклеотидов. Сегодня это направление — одно из центральных в фармакологии, его развивают многочисленные фирмы, уже разработаны препараты, которые пошли в практическую медицину. За этим направлением будущее медицины, и успешность его развития сегодня определяют химики. Во всем мире это сейчас приоритетное научное направление, а мы в таких исследованиях лучшие в стране. Одна из наших лабораторий была создана благодаря мегагранту, ее руководитель — нобелевский лауреат Сидней Альтман. Задача лаборатории — создать препараты для борьбы с лекарственно устойчивыми бактериями. С этой целью нашими учеными получены оригинальные, не имеющие

аналогов по свойствам модифицированные олигонуклеотиды, которые уже испытываются в биологических экспериментах.

— **Сейчас открылись новые возможности для создания геннаправленных терапевтических препаратов на основе систем геномного редактирования. Вы этим занимаетесь, пытаетесь «поправить» природу?**

— Да, мы включились в работы по этому направлению, наш химический опыт нужен для создания систем генетической коррекции с заданными свойствами. В основе метода лежит природная система, с помощью которой бактерии защищаются от своих врагов-бактериофагов. Когда происходит инфицирование бактерии бактериофагом, в ее клетке оказывается генетический материал вируса. Защитная система бактерии расщепляет вирусные нуклеиновые кислоты и потом использует полученные фрагменты для производства «интеллектуального оружия». Бактерия синтезирует РНК-копии этих фрагментов, и они, соединяясь с ферментом, расщепляющим ДНК, формируют комплекс, способный избирательно связываться с комплементарной последовательностью в геноме бактериофага и разрушать ее. То есть бактерии образовали крайне эффективную конструкцию для воздействия на заданные последовательности ДНК. На ее основе удалось создать системы для направленного внесения мутаций различной природы в заданные участки генома клеток высших организмов.

Системы устроены просто — это комплекс РНК, которая связывается с ДНК в нужном месте, и белка, который расщепляет ДНК. Разрыв ДНК «залечивается» репарационными системами клетки. При этом в зависимости от условий в место разрыва могут быть внесены разные виды мутаций.

Можно заменить нуклеотиды, можно убрать часть ДНК, можно добавить новую последовательность. Несколько лет назад возможность создания таких конструкций казалась фантастикой, а сейчас эти системы применяются в самых разных областях биологии и медицины. Возможности систем геномного редактирования просто фантастические. Например, есть такое тяжелое заболевание — мышечная дистрофия Дюшена. При этом недуге синтезируется неактивный белок и поэтому мышцы не работают. Заболевание стремительно прогрессирует, и ребенок, родившийся с этой патологией, вскоре оказывается реанимационным больным на аппарате ИВЛ. С помощью геномного редактирования можно будет поправить генетическое нарушение в мышечных клетках ребенка, и болезнь отступит. Причем для лечения это заболевание очень благоприятно: не обязательно исправлять геном всех клеток. Если ген будет откорректирован хотя бы в 2% клеток, этого достаточно, чтобы мышца работала. Эксперименты на животных показали, что технология лечения дистрофии Дюшена работает.

— **Но ведь геномное редактирование — не только подход к исправлению генов, но и возможный метод борьбы с вирусными инфекциями?**

— Да, он открывает возможность излечивать целый ряд хронических заболеваний, вызванных вирусом гепатита В, папилломавирусами, полиомавирусами и другими. Современные методы лечения больных с хронической инфекцией могут лишь облегчить течение болезни. Дело в том, что геномы упомянутых вирусов функционируют в клетках подобно собственным клеточным генам и обычные лекарства справиться с ними не могут. Системы геномного редактирования могут инактивировать



Марина Аркадьевна Зенкова,

доктор биологических наук, заведующая лабораторией терапевтических нуклеиновых кислот:

— Мы занимаемся разработкой противоопухолевых препаратов на основе нуклеиновых кислот, которые подавляют гены опухолей. Нами сконструированы перспективные препараты на основе двуцепочечных РНК, так называемых малых интерферирующих РНК. Разработаны эффективные средства доставки этих РНК в раковые клетки. Эксперименты на животных показали хорошие результаты, сейчас выходим на испытания препаратов.

Одна из наших неожиданных интересных находок — двуцепочечные РНК оригинального строения, стимулирующие производство в организме интерферона. Эти РНК эффективно подавляют процесс метастазирования опухолей.

Еще один перспективный проект, который мы реализуем совместно с Институтом фундаментальной и клинической иммунологии СО РАН, — разработка терапевтических клеточных вакцин. Эти вакцины, — пожалуй, наиболее многообещающий подход к лечению опухолей.

вирусную ДНК — просто порвать на части или внести мутации, делающие ДНК неактивными. Выглядит как волшебство, но это уже сегодняшняя реальность. Возможно, вскоре СПИД будет излечим.

— **Как это?!**

— Во-первых, можно создать редактирующую конструкцию, которая будет атаковать и разрушать геном вируса. В опытах на животных возможность такого подхода была показана. Во-вторых, можно сделать клетки человека устойчивыми к заражению, и такой подход уже опробован в клинике. Вирус иммунодефицита размножается в клетках иммунной системы. Чтобы попасть в клетку и заразить ее, он связывается с поверхностным белком клетки специальным рецептором. Был предложен такой метод: у больного берут костный мозг, и в геномы содержащихся в нем стволовых клеток вносят изменения, меняющие свойства белка-рецептора. И все! Клетки с измененным рецептором вирус заразить не может. После геномного редактирования клетки возвращают в организм пациента, они размножаются и формируют пул клеток иммунной системы, устойчивых к заражению вирусом.

— **Этот метод уже применяется?**

— В США несколько десятков человек пролечены таким образом. Результаты впечатляют. Мы сейчас на стадии фундаментальных исследований, работаем над созданием усовершенствованных систем геномного редактирования, которые надеемся внедрить в практику в не самом отдаленном будущем.

— **Известно, что главная проблема применения генотерапевтических препаратов, в том числе систем геномного редактирования, — доставка их в клетки. Нужны средства доставки. Вы этим тоже занимаетесь?**

— Да, сейчас это, я бы сказал, центральная проблема генотерапии. Препараты должны доставляться куда надо, в определенные клетки, и они должны попадать внутрь этих клеток. Системы геномного редактирования, да и все препараты на основе нуклеиновых кислот — большие молекулы и комплексы молекул. Сами по себе они в клетки не проникают. Один из путей решения проблемы — использовать в качестве средств доставки вирусы, которые умеют находить определенные клетки и доставлять в них свое содержимое. Но оказалось, что с вирусными препаратами связан целый ряд проблем, то есть их безопасность на сегодня не может быть гарантирована. Поэтому сейчас широко ведутся работы, направленные на создание искусственных векторов — средств доставки препаратов в клетки. Нами разработан ряд перспективных методов доставки в клетки нуклеиновых кислот. Один из вариантов — формирование наночастиц, содержащих препарат и молекулы, формирующие частицы определенного размера. Они несут на своей поверхности адресующие структуры. Есть идеи, как доставлять в клетки системы геномного редактирования, используя технологии получения наноразмерных гелевых частиц.



Нина Викторовна Тикунова,

доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной микробиологии:

— Один из проектов нашей лаборатории — создание терапевтических противовирусных антител. Нам удалось получить очень эффективный препарат, который успешно прошел доклинические испытания, — антитело, защищающее от вируса клещевого энцефалита. Сибирь и Дальний Восток — это области, эпидемически опасные по клещевому энцефалиту, добрался он и до европейской части России. Заболевание серьезное, нередко приводит к тяжелейшим осложнениям: речь идет о поражении центральной нервной системы и глубокой инвалидизации. Единственное специфическое средство, которое помогает, будучи использованным в первые дни после инфекции, — это препарат противовирусных антител, выделяемых из донорской крови. Однако препараты из донорской крови — не оптимальное решение вопроса, поскольку с ними связано много проблем в смысле безопасности. Кроме того, донорский препарат очень слабый, концентрация антител в нем низкая. Нам удалось создать методами геной инженерии гуманизированное антитело против вируса клещевого энцефалита, оказавшееся почти в тысячу раз эффективнее, чем донорский препарат. Ждем клинических испытаний, их полагается проводить, хотя препарат по определению безвреден для человека. Первая оценка безопасности была проведена незапланированно. Я ввела наш препарат себе, не заболела и ничего плохого со мной не произошло.

— **Слышала, вы разработали свой противораковый препарат.**

— В лаборатории В.А. Рихтера действительно разработан абсолютно оригинальный белковый противораковый препарат лактаптин. Препарат создан на основе пептида — фрагмента человеческого белка. Он совершенно не токсичен, действует только на раковые клетки. Поэтому когда говорят, что в России совсем нет своих оригинальных противораковых препаратов, не верьте. Они есть, и испытания идут успешно.

— **А что за работы по репарации ДНК, за которые сотрудница вашего института получила орден Академических пальм? Звучит поэтично...**

— Звучит обнадеживающе, я бы сказал. Лаборатория члена-корреспондента РАН О.И. Лаврик — ведущий коллектив России, занимающийся проблемами репарации ДНК. В лаборатории изучают белки, которые «залечивают» повреждения ДНК, вызванные различными факторами. Эти исследования сейчас актуальны по ряду причин. Оценка состояния систем репарации ДНК необходима при отборе персонала для производств, где используются токсичные материалы и источники излучения. Это специалисты, которые работают на атомных электростанциях, имеют дело с силовыми установками на подводных лодках, космонавты, которые полетят на Марс, шахтеры. Необходимо разработать средства, повышающие эффективность работы системы репарации ДНК для защиты клеток человека. Исследования показывают,

СПРАВКА

Валентин Викторович Власов

- Директор Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, доктор химических наук, академик.
- Родился 22 ноября 1947 г. в Новосибирске.
- Окончил Новосибирский государственный университет (1969).
- **Спектр научных интересов:** разработка методов изучения структуры и функций биополимеров с помощью химических модификаций и создание геннаправленных биологически активных соединений, действующих на РНК и ДНК.
- **Награды и премии:** Государственная премия РФ (1999), кавалер ордена Дружбы (1998).

что создание таких средств возможно. И наоборот, есть случаи, когда систему репарации надо выключить. Когда проводят лучевую терапию опухоли, раковые клетки защищаются с помощью своей системы репарации, чтобы исправить повреждения, нанесенные излучением. В этом случае нужны ингибиторы системы репарации — вещества, которые не позволят раковым клеткам восстановить свой генетический материал. ■

Беседовала Наталия Лескова

Второй наш проект, связанный с лечением заболеваний, — создание средств терапии на основе «интеллектуальных» препаратов-бактериофагов, поражающих определенные бактерии. Задача — решить проблему инфекционных заболеваний, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериями. Проблема эта нарастает во всем мире. Даже в США, стране с мощной медициной, ежегодно от лекарственно устойчивых бактерий умирают десятки тысяч больных. Один из путей решения проблемы — вирусы бактерий (бактериофаги). Когда-то Россия была лидером в изучении и применении бактериофагов в медицине. Несколько препаратов бактериофагов производится в настоящее время. Однако на практике применить их непросто. Дело в том, что бактериофаги очень специфичны. Каждый вид бактериофага способен поражать только строго определенные штаммы бактерий. То есть при лечении необходимо применять персонализированный подход, подбирать конкретный бактериофаг для конкретного пациента.

В нашей коллекции имеются оригинальные бактериофаги, мы расшифровали их геномы, изучили их белки и специфичность в отношении разных бактерий. Работаем над созданием искусственных бактериофагов методами синтетической биологии.

Еще один из наших медицинских проектов связан с лечением инфекций, возникающих при протезировании суставов.

Другой — с лечением «диабетической стопы». Рациональный подход к лечению таков: берется образец пораженной ткани, определяется, какой патоген стал источником инфекции, подбирается бактериофаг и вносится в очаг поражения. Вначале хирурги с нами работали просто от безысходности: были такие тяжелые случаи, что помочь пациентам с помощью терапии антибиотиками никак не получалось, приходилось идти на ампутации. Нашим первым пациентом стал мужчина 60 лет с диабетом, очень жизнелюбивый, но отягощенный целым рядом серьезных недугов. Нога была ампутирована до самого верха, и дальше пришлось бы убирать сустав, на что хирург идти не хотел. Решили попробовать наш метод — и мужчине стало заметно лучше. Через семь дней началась грануляция, и операции больше не потребовались. Он жив до сих пор.

Мы пролечили рационально подобранными бактериофагами десятки пациентов. Один из недавних случаев — внучка нашей сотрудницы. Малышка родилась с дисплазией дыхательных путей, ей поставили стент в гортань. Затем развилась хроническая пневмония. Лечили всем, чем могли, но ребенку становилось все хуже и хуже. Нам удалось подобрать препарат и с его помощью победить поселившийся в ее крошечном организме стафилококк и вылечить пневмонию. Сейчас девочка жива, здорова, активно растет и чувствует себя хорошо.