

НА ПЕРЕДНЕМ КРАЕ НАУКИ

Исследовательская лаборатория НГУ в борьбе с онкологией

(Окончание. Начало на стр. 1)

Планы создания исследовательской лаборатории для проведения разра-ботки по поиску, селекции, конструированию новых онколитических вирусов и по оценке их онколитических свойств обсуждались группой учёных из НГУ, ГНЦ ВБ «Вектор» и П.М. Чумаковым давно. Но свершилось это только в связи с получением гранта. И вот сейчас завершается реконструкция и оснащение основной и самой дорогой части такой лаборатории в рамках мегагранта под руководством профессора МГУ, университета Case Western Reserve (CWRU) в Кливленде и Института Лернера (США), почётного профессора Университета Тюбингена в Германии П.М. Чумакова. В мае этого года экспериментальная лаборатория, располагающаяся в лабораторном корпусе НГУ, начнет функционировать.

Цель нешуточная — разработка технологий и подходов к конструированию вирусов, разрушающих раковые клетки. Одними из главных претендентов здесь являются дефектные по одному или двум генам аденовирусы, которые могут «различать» опухолевые и нормальные клетки, причем здоровую клетку эти вирусы не разрушают, а раковую — уничтожают. Внушительно выглядит и список партнеров: Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, ФБун «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, институты Химической биологии и фундаментальной медицины и Цитологии и генетики СО РАН. Настоящий миникластер поддерживают институты, которые хорошо дополняют друг друга и к которым в будущем вернее всего присоединятся некоторые НИИ СО РАН и Минздрава России.

Вирусы, убивающие рак

В чем заключается суть проекта? Как объяснил проректор по научной работе НГУ, чл.-корр. РАН Сергей Викторович Нетёсов, в его основе лежит использование отечественных достижений в области молекулярной вирусологии: на основе живых вирусов путем их генно-инженерных модификаций будут конструироваться новые перспективные онколитические препараты, то есть препараты, нацеленные на селективное разрушение опухолевых клеток человека и лечение тем самым онкологических заболеваний. «Вирусный онколиз представляет собой принципиально новый подход к терапии онкологических заболеваний. Он основан на естественной способности вирусов убивать клетки, в которых размножаются, и на повышенной чувствительности к ним дефектных, то есть раковых клеток. Эта тематика развивается в мире не одно десятилетие — сама идея появилась ещё в начале прошлого века, когда внимательные врачи заметили, что иногда больные раком выздоравливают после сильной вирусной инфекции. Но только спустя чуть менее сотни лет учёные поняли, что размножение вирусов лучше идёт на культурах раковых клеток, потому что в них имеются определенные нарушения. Стали экспериментировать дальше и выяснили: это происходит из-за того, что в раковых клетках естественные механизмы противовирусной защиты, как правило, нарушены. Тогда-то учёные и попытались использовать некоторые вирусы для лечения рака».

В России такие исследования, равно как и первое применение непатогенных штаммов энтеровирусов в онкотерапии, начались во второй половине XX века, в 60—70-х годах, но уже десятилетие спустя были остановлены из-за неясности механизмов вирусного онколиза. Собственно говоря, понимания молекулярных основ процессов канцерогене-

за и защитных систем организма не хватало учёным всего мира в то время. И лишь в 90-е годы, после ряда важнейших публикаций, в том числе — работ доктора Мартузы по лечению глиобластомы модифицированным вирусом простого герпеса, были выведены первые научные принципы, на которых основан вирусный онколиз. По словам профессора С.В. Нетёсова, «за прошедшие с тех пор двадцать лет была проведена огромная экспериментальная работа. Уже описан ряд схем специфических взаимодействий онколитических вирусов с раковыми клетками, выявлены отдельные вирусы-кандидаты и уничтожаемые ими типы опухолей. Онколитические препараты разрабатываются как на основе РНК-содержащих, к которым относятся реовирусы, парамиксовирусы и энтеровирусы, так и ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы, герпесвирусы и поксвирусы), и успехи на этом пути уже есть».

Сделано немало

Тот факт, что новую лабораторию (ЛМБВ НИЧ) достраивают только сейчас, вовсе не означает, что до этого все замерло в её ожидании. С конца 2010 года сделано немало. Большая часть работ проводится на экспериментальной базе ГНЦ ВБ «Вектор», но ряд исследований выполняется в ИХБФМ, ИЦИГ СО РАН, а также в НГУ. Начата разработка перспективных онколитических штаммов по четырём вирусным семействам. Создано несколько штаммов вирусов, эффективность которых в борьбе с раковыми клетками *in vitro* уже в первом приближении установлена, так что на подходе заявки на патенты, а потом — доклинические испытания. Первый онколитический препарат «канцеролизин», разработанный ещё в 90-е годы в лабораториях ГНЦ ВБ «Вектор», уже проходит клинические испытания в Москве, в Онкологическом центре Российской академии медицинских наук. Кроме этого, коллективом проекта написан целый ряд обзоров по ключевым направлениям работ в области онколитических вирусов, часть уже опубликована в ведущих российских журналах и за рубежом. Эта работа с литературой позволила изучить многолетний мировой опыт и выработать приоритеты при разработке собственных оригинальных подходов.

«Кроме того, — уточняет проректор, возвращаясь к главному в работе по проекту событию апреля, — в прошлом году мы спроектировали и сейчас заканчиваем реконструкцию и капитальный ремонт помещений университетской лаборатории для работы с неопасными вирусами. Скоро проведем апробацию систем, и в мае заработаем в пилотном варианте. Это будет первая лаборатория такого типа в российском университете: она спроектирована по всем нормам и правилам биологической безопасности, принятым Всемирной организацией здравоохранения, и даже с перестраховкой: оборудована системами двухступенчатой фильтрации выпускаемого из помещения воздуха и высокой степени защиты при работе с вирусами, имеются кабинеты биологической безопасности».

Мы, конечно, работаем с вирусами, которые не вызывают болезней и безопасны для человека (они размножаются в нормальных клетках человека в весьма умеренных количествах). Однако подобные системы широко применяются в международных исследовательских генно-инженерных лабораториях и биотехнологических производствах — для того, чтобы быть гарантированно уверенными в уровне биобезопасности. Конечно же, мы знаем, что подавляющее большинство коммерческих диагностических лабораторий, работающих с реальными патогенными

вирусами человека, не имеют такой биозащиты, хотя считаются безопасными. Но мы собираемся с самого начала работать по международным стандартам и учить им студентов, потому что только так и можно повысить и научный, и технический уровень наших будущих специалистов».

Планы и перспективы

Лаборатория будет состоять из нескольких частей. Это прежде всего комплекс лабораторных помещений для работы с непатогенными для человека микроорганизмами 4 группы и неклассифицированными, вакцинными вирусами, оборудованных системами вентиляции, автоклавом, системой подачи стерильного воздуха, центрифугами, кабинетами биобезопасности, оборудованием для культивирования клеток и т.д. Далее — комплекс лабораторных помещений для работы с ДНК и РНК, проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) и подготовки проб для секвенирования и проведения генно-инженерных работ. Предусмотрены также помещения для подготовки культуральных сред и посуды, для проведения хроматографических процедур. Плюс — место для семинаров, практикумов и учебных занятий.

К сожалению, в масштабные проекты, связанные со строительством нового корпуса НГУ, нашу экспериментальную лабораторию вписать не удалось. Точнее, изначально помещения для неё были предусмотрены в виде аппендикса к Главному корпусу, но потом финансирование «обрезали», и Минфин туманно пообещал — только во вторую очередь. Вот только когда она будет — пока неизвестно. «Может быть, это и лучше, — говорит Сергей Викторович. — Ведь для таких целей разумнее построить отдельное здание. Вообще говоря, в планах по строительству Сибирского отделения РАН заложены проектирование и сооружение корпуса микробиологии, вирусологии и биотехнологий, но пока к делу не приступили. А в университете у нас, конечно, суперминимальные площади. По сути — одна комната, разделенная на несколько отсеков. Это, скорее, небольшая пилотная лаборатория, в которой будем приучать студентов к работе такого рода, хотя и научные исследования там вести, несомненно, будем».

Что касается дальнейших планов, то в прошлом году на базе НИИ патологии и кроветворения имени Е.Н. Мешалкина мы провели небольшой научно-образовательный семинар. Там есть корпус, в котором уже сейчас лечат больных с опухолями; поэтому руководство НИИ ПК приняло наше предложение, и мы совместно организовали курс лекций, на который пригласили врачей — прочитали обзорные и специализированные лекции по онколитическим вирусам. Кроме того, руководство клиники имени Е.Н. Мешалкина согласилось взять на клинические испытания по крайней мере один препарат. Мы собираемся вести аналогичную работу с другими институтами Российской академии медицинских наук и с организациями практического здравоохранения. Это и нашим грантом предусмотрено — ведь надо искать площадки, на которых будут проверяться наши препараты, а это весьма непросто и не быстро».

Главное — убедить Минобрнауки!

Обычно на доклинические исследования одного препарата уходит от 10 до 15 миллионов рублей, а по времени разработки это занимает два-три года. Сейчас в оценочной стадии работ находятся около десятка вариантов вирусов, но все, разумеется, до конца (то есть до доклини-



ческих испытаний) не доживут. Однако по некоторым препаратам ученые готовы начать доклинические испытания уже осенью, другие же, более сложные по конструкции, будут готовы лишь в 2013—2014 годах. Именно по этой причине компетентные эксперты и ведущие ученые считают, что срок, на который нашему университету выделены деньги для развития данного направления, недостаточен, чтобы выйти на практику. В этом случае исследования должны продолжаться от пяти до десяти лет, потому что никто не будет рисковать жизнями больных без тщательной проверки и исследований на культурах клеток и животных: сначала препарат должен пройти весь спектр исследований, и вообще, есть определенная логика, последовательность в проведении доклинических и клинических испытаний потенциальных лекарств, которая отработана десятилетиями.

«Сейчас мы уже имеем немало аргументов для руководства Министерства образования и науки в пользу того, что наш проект дает перспективные результаты, — резюмирует мой собеседник, — и всё больше становится ясно, что его целесообразно продолжать, потому что если этого не сделать, то мы остановимся на ранних стадиях исследований, даже доклинические испытания не закончим. Только при наличии дальнейшего финансирования уже обозначившихся перспектив полученных нами штаммов вирусов работа имеет смысл. А мы с самого начала были нацелены на практические перспективы и от этого не отступаем».

Ю. Александрова, «НВС»
На снимках В. Новикова:
— в главном корпусе НГУ;
— д.б.н. П.М. Чумаков;
— м.н.с. Маргарита Тарасова;
— чл.-корр. РАН С.В. Нетёсов открывает семинар для студентов.

