**Двурушничество как точная наука**

**Исследование выполнялось при финансовой поддержке РНФ.**

 17 марта 2016

**метки:**

[СМИ о Фонде и грантополучателях](http://xn--m1afn.xn--p1ai/ru/%D1%81%D0%BC%D0%B8)

**источник:**

[Сноб](https://snob.ru/selected/entry/105809?v=1457967580)



There is no lupus, говорил доктор Хаус, «волчанки не бывает». В том смысле, что экзотические аутоиммунные заболевания настолько редки, что шансы встретиться с ними исчезающе малы. Звучит красиво, но тот же доктор Хаус более известен другим афоризмом: Everybody lies. И это как раз тот самый случай, потому что на самом деле аутоиммунные заболевания — одна из [главных причин смертности](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997203000065). Многие распространенные болезни — диабет, артрит, рассеянный склероз, даже язвенный колит — относятся именно к этому типу.

Вплоть до конца прошлого века медицина была почти безоружна перед ситуацией, когда иммунная система восстает против собственного организма. В лучшем случае она могла избавить пациента от симптомов, и то не всегда. Лишь недавно появились лекарства, которые обезвреживают самые важные «включатели» аутоиммунных патологий (а также некоторых видов рака). Биологические препараты — моноклональные антитела — уже не новость, сегодня на рынке их уже десятки. Объединяет их не только принцип действия, но и порядок цен: одна ампула стоит сотни, а иногда тысячи долларов.

Возможно, лечение в обозримом будущем станет доступнее и, главное, эффективнее благодаря успешному эксперименту российских биологов. В новом номере журнала PNAS (Proceeding of National Academy of Science) опубликована [статья](http://www.pnas.org/content/early/2016/03/01/1520175113) группы исследователей из Института молекулярной биологии РАН им. В. А. Энгельгардта и МГУ под руководством Сергея Недоспасова. Есть шанс, что полученные ими результаты приведут к перевороту в лечении самых разных болезней.

**Странный киллер**

Главный герой истории — молекула, которая называется «фактор некроза опухолей» (ФНО). Одно время на нее возлагали большие надежды как на лекарство от рака, но впоследствии оказалось, что она не только не лечит, но и сама может стать причиной тяжелых заболеваний. Но при всем этом от нее есть большая польза.

В человеческом организме фактор некроза опухолей участвует в нескольких разных «сюжетах», на первый взгляд не слишком связанных между собой. Именно поэтому начиная с середины ХХ века ФНО открывали несколько раз и при этом давали ему разные названия. Только в 1980-х стало очевидно, что это одна и та же молекула, хоть ее и производят разные клетки иммунной системы. Такое часто случалось в молекулярной биологии до того, как появились доступные методы клонирования ДНК, но ФНО стал едва ли не рекордсменом по количеству масок и ролей.

Началось все в конце 1970-х годов с экспериментов физиологов из Нью-Йорка: они хладнокровно пересаживали раковые опухоли (саркомы) от больных мышей здоровым. Организмы здоровых мышей сопротивлялись и отторгали опухоли. Отвечал за отторжение как раз фактор некроза опухолей. Казалось, вот оно, универсальное лекарство от рака! Это открытие вызвало такой энтузиазм, что ФНО начали было производить в промышленных масштабах. В Германии в конце 1980-х для этого был построен целый завод.

Однако фармпроизводители поторопились: то, что так хорошо работает на мышах, для человека оказалось ядом. ФНО — то самое вещество, которое, к примеру, вызывает повышение температуры и другие симптомы при малярии. Главная роль, которую играет ФНО в организме, — это вовсе не борьба с опухолями, а воспаление.

Лечить рак с помощью ФНО не получилось: токсическая доза этого вещества для человека ниже терапевтической. Кроме того, далеко не все опухолевые ткани чувствительны к ФНО: этот эффект оказался скорее исключением, чем правилом. Завод закрылся, так и не начав работать в полную силу.

Вторая волна интереса к ФНО случилась, когда была открыта его связь с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, например, ревматоидным артритом, псориазом или язвенным колитом. И вот в них-то ФНО оказался в роли «плохого парня». При аутоиммунных заболеваниях иммунная система, по ошибке ополчившаяся на собственный организм, запускает воспалительную реакцию, которая и порождает всю совокупность симптомов. Воспалительная реакция — целая молекулярная симфония, в которой участвуют десятки клеток и происходят сотни химических реакций. Но оказалось, что достаточно заблокировать всего один компонент — ФНО, — и симптомы заболевания надолго снимаются.

Сегодня есть несколько видов блокаторов ФНО; с их помощью лечат тот же ревматоидный артрит или псориаз. Анти-ФНО-терапию пытались применить и для лечения рассеянного склероза — еще одной тяжелой аутоиммунной болезни. Но по непонятной причине от анти-ФНО-препаратов больным с рассеянным склерозом становилось хуже, а не лучше, и клинические испытания вскоре прикрыли.

**Сложности жизни**

Классические блокаторы ФНО — это не химические, а биологические лекарства. Для того чтобы из всей мешанины молекул организма выделить всего один тип и избирательно его заблокировать, применяются антитела — те самые белки, которые вырабатываются иммунной системой в ответ на вторжение чужеродных агентов. Человеческий ФНО, разумеется, хорошо знаком человеческой иммунной системе, но вот для мышей, к примеру, он чужеродный белок. Мышиный иммунитет реагирует на введение человеческого ФНО выбросом антител, которые и связывают пришельца.

Остается ввести эти мышиные антитела человеку… но теперь уже сами эти антитела станут для человеческого организма чужеродными оккупантами. Чтобы человеческий иммунитет, в свою очередь, не расправился с ними, мышиные антитела «очеловечивают». Ученые так и называют это — «гуманизация антител». Это достигается путем манипуляций с генами мышиной иммунной системы.

Так устроены практически все блокаторы ФНО. При этом эффективность многих из них оставляет желать лучшего. Исследователи из лаборатории С. А. Недоспасова заподозрили, что этот инструмент немного грубоват. Дело в том, что молекулы ФНО синтезируются разными клетками — не только в иммунной системе, но и за ее пределами (к примеру, в клетках кровеносных сосудов или мышц). Биологи вывели линии мышей, у которых можно отключать синтез ФНО в разных типах клеток. И тут обнаружилось, что молекула молекуле рознь: в зависимости от того, какая клетка вырабатывает ФНО, меняется смысл сигнала. Молекулы ФНО из одних клеток — макрофагов — запускают стремительные процессы воспаления, а из других — лимфоцитов — наоборот, подавляют воспаление.

«Стало понятно, что это не такая простая система, как думали раньше, — говорит Григорий Ефимов, ведущий участник исследования, а ныне заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии в Гематологическом научном центре. — Возможно, именно поэтому анти-ФНО-терапия оказалась неэффективной для рассеянного склероза».

Обычные блокаторы ФНО связывают его повсюду, они не различают, откуда взялся белок, потому что сами-то молекулы совершенно одинаковы. Разница в том, где именно они появляются. Именно поэтому классическая анти-ФНО-терапия оказалась слишком грубым инструментом, который не подходит для починки некоторых сбоев в тонкой работе иммунной системы.

Григорий Ефимов поясняет: «К примеру, если у меня ревматоидный артрит, и я к тому же еще подхватил грипп, то анти-ФНО-терапия будет действовать не только на пользу, подавляя артрит, но и во вред — мешая организму бороться с гриппом. Вероятно, именно поэтому больным с рассеянным склерозом становилось хуже: негативное влияние анти-ФНО-терапии перевешивало положительное».

**Иммунологический зоопарк и химеры разума**

Перед исследователями стояла нелегкая задача: придумать блокатор, который сможет каким-то образом различать совершенно одинаковые молекулы, произведенные в разных типах клеток. Как бы вы отличили автомобили Ford, собранные в Елабуге, от их собратьев из Германии (не глядя на табличку с VIN)?

Решение не очевидно, но оно есть: надо просто отлавливать машины прямо на выезде с заводов. В нашем случае это значит, что надо научить блокаторы ловить ФНО в тот момент, когда они еще не ушли далеко от своей клетки. К счастью, обычная молекула антител имеет две «руки», которыми хватает нарушителей, согласно своей специализации. В природе у антител обе руки одинаковые. Но молекулярные биологи, умеющие резать и сшивать разные гены, вполне могут сделать антитела, которые одной рукой хватали бы ФНО, а другой — тот тип клеток, который производит ФНО, вызывающий воспаление. Тем самым важные и нужные организму ФНО от других клеток окажутся вне сферы внимания наших блокаторов — те просто ни за что до них не дотянутся.

«Мы хотели доказать, во-первых, что в принципе возможно заблокировать ФНО не по всему организму, а только в некоторых видах клеток, — говорит Ефимов. — А во-вторых, что это имеет смысл, поскольку будет давать другой ответ, не похожий на эффект системной блокировки по всему организму».

Те, кто не любит лишних сложностей, могут безбоязненно пропустить следующие два абзаца. Но тем, кто хочет понять разницу между научно-популярной байкой и зубодробительными подробностями реального исследования, прочитать их не возбраняется. Дело в том, что опыты с двурукими антителами ставились, разумеется, не на людях. А опять-таки на мышах, но специально подготовленных, генно-модифицированных мышах, способных производить человеческий ФНО. Итак, мышь и человек уже встретились; но тут появляется третье животное, и довольно экзотическое. Это лама. Ламы (равно как и верблюды) очень нравятся иммунологам тем, что их антитела (то есть белки-иммуноглобулины) устроены значительно проще человеческих. Если вам нужно составить конструкцию из частей разных антител, лама или верблюд — ваш выбор. Кроме того, ламьи антитела настолько маленькие, что человеческий организм практически не реагирует на них как на чужеродный белок, а значит, их и «гуманизировать» не надо. Считается, что за ламой будущее в деле терапевтического использования антител, потому и наши исследователи, чтобы два раза не вставать, сразу взяли для своих опытов антитела ламы против человеческого ФНО.

Вторую руку наших двуруких антител следовало обучить узнавать клетки мыши, а именно макрофаги, производящие зловредную разновидность ФНО. Антимышиные антитела поручили делать крысе (вот уже четвертое животное в нашем маленьком зоопарке). Теперь исследователям оставалось собрать из частей соответствующих генов один большой ген — их называют «химерными», — который и будет кодировать нужное им двурукое антитело. Тут бы рассказ об иммунологическом бестиарии можно было прервать, но ученым захотелось совершенства. Та половина молекулы, что от ламы, была маленькой и изящной; а вот крысиная половина обычной и довольно громоздкой. И тогда крысу в качестве производителя антимышиных антител заменили верблюдом (у верблюда, как и у ламы, маленькие и изящные иммуноглобулины, которые не надо «гуманизировать» — или, в нашем случае, «мышизировать»). Так в одном исследовании встретились человек, мышь, крыса, лама и верблюд (не говоря уже о бактериях и вирусах, постоянных соавторах молекулярного биолога, о которых даже упоминать многие забывают). Иммунологические исследования завораживают непосвященных соседством разных организмов; но для исследователя-иммунолога их выбор настолько логичен и очевиден, что он, прочтя такой список зверей, и глазом не моргнет.

Теперь те, кто не любит сложностей, могут вернуться к чтению. Итак, ученые создали химерное антитело, у которого были две совершенно разные «руки». Одной рукой оно блокировало ФНО, а другая рука была направляющей — ею оно хваталось за макрофаги, которые, как было ранее показано в лаборатории Недоспасова, вырабатывают патогенный ФНО. Ефимову и его коллегам удалось впервые показать, что можно создать умный блокатор, который будет избирательно выключать только «болезнетворный» ФНО — причину аутоиммунных заболеваний — и не будет трогать «хороший» ФНО (например, необходимый нам для защиты от гриппа и других инфекций).

У умного блокатора есть и еще одно преимущество. Поскольку он арестовывает нарушителя прямо у выхода из своей клетки, каскад реакций с участием ФНО пресекается в самом начале. «Важно то, что мы блокируем каскад, — говорит Ефимов. — Одна молекула ФНО может активировать выброс других ФНО и других факторов воспаления, там запускается положительная обратная связь, и все негативные эффекты растут лавинообразно. Для того чтобы заблокировать этот процесс в самом начале, нужно существенно меньше препарата». А это значит, что и стоимость терапии будет ниже. «Мы сравнивали эффект от такого связывающегося с макрофагами антитела с эффектом обычного блокатора ФНО, который ни с чем (кроме ФНО) не связывался, — говорит Ефимов. — И наш блокатор ФНО оказался значительно, в несколько раз эффективнее по дозе». Таким образом, усложнение технологии может привести к удешевлению конечного продукта.

На эту работу у международной группы ученых из 12 человек ушло шесть лет. При этом основаная часть экспериментальной работы была выполнена в московских лабораториях — в наше время такое распределение сил встречается нечасто.

До клинического использования подобных новых антител еще далеко. «Нам было важно показать, что это в принципе работает, — говорит Ефимов. — Теперь нужно доказать, что это будет работать при классической аутоиммунной болезни, ревматоидном артрите, например. Если это все подтвердится, тогда с помощью открытого нами принципа можно будет создать лекарство».