**Ученые создали прототип новых лекарств против псориаза и рассеянного склероза**

**Это исследование было выполнено при поддержке грантов РНФ, РФФИ и мегагранта от Министерства образования и науки РФ.**

 01 марта 2016

**метки:**

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

**источник:**

[Пресс-служба МГУ](http://www.msu.ru/science/main_themes/uchenye-sozdali-prototip-novykh-lekarstv-protiv-psoriaza-i-rasseyannogo-skleroza.html)



**Международная группа ученых при ключевом участии исследователей из МГУ сделала существенный шаг вперед на пути создания принципиально новых лекарственных препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона, псориаз и ревматоидный артрит. Работа ученых была опубликована в журнале PNAS.**

Ученые из России, Германии и Великобритании разработали прототип принципиально нового лекарства для лечения аутоиммунных заболеваний. Ключевую роль в работе сыграли исследователи из МГУ имени М.В.Ломоносова. Ведущий автор работы Сергей Недоспасов, заведующий кафедрой иммунологии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова и отделом молекулярной иммунологии в Научно-исследовательском институте физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ, рассказал, что в экспериментах на мышах был научно обоснован новый подход, который позволяет нейтрализовать у одного из важных белков организма «плохую» функцию (способствует развитию тяжелых заболеваний), сохранив его «полезную» функцию (борется с опухолями и защищает от туберкулеза).

**В здоровом теле**

На страже здоровья каждого из нас работают персональные иммунные войска — доблестные макрофаги, храбрые Т-киллеры, бдительные Т-хэлперы, обучаемые В-лимфоциты и другие бойцы невидимого (без микроскопа) фронта.

Иммунная система — тонкий и сложный механизм, успех функционирования которого зависит от слаженной работы всех его частей. Неудивительно, ведь именно она обороняет наш организм не только от угроз извне (болезнетворных бактерий, вирусов, грибков, паразитов), но и от внутреннего врага (собственных клеток, «слетевших с катушек» нормальной генетической программы и саботирующих выполнение своих обязательств).

Но стоит этим клеткам иммунной системы «перестараться», и вместо защиты рубежей организм становится свидетелем репрессий внутри «государства» — аутоиммунных заболеваний.

В их числе — системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, болезнь Крона (хроническое воспаление желудочно-кишечного тракта) и псориаз. В новой работе ученые научились избирательно блокировать повышенное производство TNF — одного из белков, выделяемого клетками иммунной системы для борьбы с «врагом», но в избытке наносящего ей вред — определенными типами клеток, не нарушая при этом его других многочисленных функций.

**TNF: хороший, плохой, злой**

Одно из оружий нашего иммунитета, TNF (от англ. *Tumor necrosis factor* — фактор некроза опухоли) — регуляторный белок, выполняющих множество разнообразных задач. Этот белок производится и секретируется макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и другими клетками иммунной системы, среди которых есть как «патрульные» в составе крови, так и так называемые резидентные клетки, несущие службу «на местах».

TNF и родственные ему молекулы по своей природе относятся к группе цитокинов — небольших белковых молекул, одни из которых побуждают развитие воспаления, другие действуют им в противовес, в т.ч. подавляя опухолевые процессы, третьими наши клетки борются с вирусами и бактериями, и все из них участвуют в регуляции иммунной системы.

Впервые TNF был обнаружен в опытах с сывороткой крови мышей, перенесших бактериальные инфекции, либо после введения им бактериальных компонентов. Оказалось, что при переносе такой сыворотки, а впоследствии и чистого белка TNF, мышам с опухолями происходило быстрое разрушение последних, что, казалось бы, открывало перспективный путь для борьбы с раковыми заболеваниями: нужно лишь запустить синтез TNF в больших количествах — и клетки, которые нам не нравятся, начнут умирать. Кроме того, позднее была выяснена и другая «хорошая» роль этого белка — в защите организма от туберкулеза.

Но как и у многих других многофункциональных белков организма, у TNF есть и «темная сторона» — когда он становится «плохим» и «злым» и способствует развитию тяжелых заболеваний. Именно от такого «плохого» TNF и приходится лечить.

**Иммунный Уроборос**

Итак, надежды на эффективную терапию рака с помощью TNF не оправдались: оказалось, что этот белок влияет на многие физиологические процессы, и просто так вводить его в «лекарственных дозах» в организм человека нельзя. Более того, его физиологическая функция не имеет никакого отношения к «некрозу опухолей». Именно поэтому цитокину давно можно было бы дать более подходящее имя (интерлейкин-Х), но его почему-то так и не переименовали.

По этой же причине пришлось отказаться от идеи целенаправленного увеличения производства цитокина в организме. Более того, современная медицина стремится ингибировать (подавлять) TNF при лечении аутоиммунных заболеваний, по крайней мере, тех, в развитие которых TNF вносит определяющий вклад. Подобные препараты составляют половину мирового рынка лекарств для терапии ревматоидного артрита, псориаза, болезни Крона и некоторых других заболеваний, что составляет десятки миллиардов долларов в год. Однако при их применении возможны суровые побочные эффекты — повышение риска злокачественных новообразований и активация скрытой туберкулезной инфекции, потому что кроме «плохого» TNF в организме всегда есть и «хороший» TNF, и его блокировать нежелательно.

**Нечего менять, кроме своих цепей: биспецифические антитела**

Каждый В-лимфоцит производит лишь один тип антител против данного антигена, состоящих из двух пар тяжелых и легких цепей. Однако ученые давно научились создавать искусственные, химерные антитела, которые разными Fab-фрагментами могут «цепляться» за два разных белка одновременно (такие антитела называют биспецифическими). Один из плюсов такого новшества — возможность соединять подобным антителомразные клетки — уже был использован при создании эффективных лекарств против некоторых опухолей. При биоинженерии антител удобно использовать белковые модули, полученные из особых антител верблюдов и лам (или акул), у которых молекулы антител состоят только их тяжелых цепей.

Сотрудники кафедры иммунологии биологического факультета МГУ и НИИФХБ МГУ предположили, а затем и доказали, что именно биспецифические антитела могут помочь избирательно ингибировать TNF в конкретном типе клеток (в макрофагах), которые при аутоиммунных заболеваниях продуцируют, в основном, «плохой» TNF, не нарушая функцию «хорошего» TNF.

«Эта работа продолжалась почти 10 лет. В публикации отражена только верхушка айсберга», — комментирует руководитель исследования Сергей Недоспасов. В роли одного антигена выступил самTNF, место другого антигена заняла молекула с поверхности макрофагов—F4/80.

«В экспериментах на мышах научно обоснован новый подход к анти-цитокиновой терапии, которая позволяет нейтрализовать только «плохую» функцию молекулы, но сохранять ее «полезную» функцию. Главный вывод состоит в том, что можно фармакологически блокировать иммунный медиатор — цитокин — только на конкретном виде клеток-продуцентов», — рассказал Сергей Недоспасов.

Новый тип биспецифических антител был назван MYSTI (Myeloid-Specific TNF Inhibitor), при их создании использовались «модули» антител из верблюда и ламы.

Сначала иммунологи создали несуществующих в природе мышей, у которых мышиный TNF был заменен человеческим (т.н. «гуманизированные» мыши) — с целью получить более правдоподобную экспериментальную модель для дальнейшего исследования. После обработки биспецифическими антителами секретируемый макрофагами TNF никуда не выделялся, а связывался с их поверхностью, что было показано на культуре мышиных макрофагов из таких мышей. Далее были проведены опыты на живых гуманизированных мышах, у которых вызывали септический шок, медиатором которого и является «плохой» TNF из макрофагов. Оказалось, что MYSTI защищал мышей от летальной токсичности, а контрольное антитело — нет.

«На основании этих результатов биомедицинская промышленность может сконструировать и испытать принципиально новые лекарства для терапии аутоиммунных заболеваний», — таков оптимистический прогноз Сергея Недоспасова.