

Авторитетное мнение

На пути в клинику

Медицинские нанобиотехнологии и будущее практической медицины

Заведующий кафедрой медицинских нанобиотехнологий Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова академик РАН Владимир Чехонин стал доктором медицинских наук в 29 лет. Сейчас ему 55. Сфера его научных интересов чрезвычайно обширна. Это как фундаментальные вопросы структуры и функций клеточных и субклеточных структур нервной ткани, так и сугубо прикладные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения нервных и психических заболеваний.

– Владимир Павлович, как можно классифицировать направления ваших научных исследований?

– Прежде всего на основании методических подходов к объекту исследования. С одной стороны, это молекулярно-биологические, а с другой – клеточно-биологические исследования мозга. Молекулярно-биологическая составляющая базируется на изучении спектра специфических для нервной ткани микроРНК, белков, их свойств и функций, как в нормальном мозгу, так и при целом ряде заболеваний. Количественный анализ микроРНК, например, широко применяется сегодня для диагностики и контроля эффективности терапии опухолей мозга. Белки, в свою очередь, рассматриваются как специфические клеточные мишени некоторых болезней центральной нервной системы. Среди них весьма перспективны коннексины – мембранные белки, формирующие щелевые межклеточные контакты, с помощью которых клетка обменивается информацией. Коннексины активно продуцируются при том или ином патологическом процессе, например при развитии опухоли. И мы можем, получив к ним антитела, использовать их как своеобразные мишени для диагностической визуализации или терапии.

Нами создана специальная технология для получения клеточных препаратов, которые при введении в ту или иную область мозга дают генерацию, например, нейронов или глиальных клеток.

– Почему данные стволовые клетки находятся именно в этом месте организма?

– Обонятельные рецепторные нейроны обновляются примерно каждые 30 дней. В связи с этим в организме заложен потенциал на основе стволовых клеток, из которых образуются эти нейроны. Поэтому исследователи и обратили своё внимание на эту зону.

В аспекте клеточно-биологической составляющей за нами основательный приоритет в изучении стволовых и прогениторных клеток обонятельного тракта. Эти клетки на протяжении всей жизни человека обеспечивают ресурс обонятельных рецепторов и, конечно же, могут применяться в терапии некоторых заболеваний.

Методами клеточной биологии можно получить генерацию стволовых клеток обонятельной выстилки, а из них – создать



лечебные клеточные препараты, которые перспективно использовать в неврологической клинике. Важно отметить, что это аутологичные клетки, которые с успехом могут быть взяты у конкретного пациента и использованы для его же лечения, например, в комплексной терапии посттравматических процессов головного и спинного мозга.

– Почему данные стволовые клетки находятся именно в этом месте организма?

– Обонятельные рецепторные нейроны обновляются примерно каждые 30 дней. В связи с этим в организме заложен потенциал на основе стволовых клеток, из которых образуются эти нейроны. Поэтому исследователи и обратили своё внимание на эту зону.

Нами создана специальная технология для получения клеточных препаратов, которые при введении в ту или иную область мозга дают генерацию, например, нейронов или глиальных клеток.

– Для чего они могут быть использованы?

– Для лечения широкого спектра патологических процессов, при которых наблюдаются деструктивные клеточные изменения. Например, при нарушении мозгового кровообращения, при таких нейродегенеративных процессах, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона. Также, я повторяю, эти клеточные препараты перспективно использовать для лечения травматических поражений нервной ткани, ко-

торые сегодня особенно активно изучаются в мире.

Мы работаем над этим более 20 лет, у нас накоплен очень серьёзный экспериментальный опыт, который является основой для того, чтобы развивать как фундаментальное, так и прикладное направления.

– То есть направление ваших научных интересов не менялось, а только развивалось?

– В основном да. Оно совершенствовалось. Я не могу сказать, что одно было продолжением другого. Например, мы начинали с изучения так называемых нейроспецифических белков, синтезируемых клетками нервной ткани. Вначале это были цитоплазматические белки, потом – мембраноассоциированные. Технологически мы начинали с выделения нативных белков из ткани мозга, сегодня мы получаем рекомбинантные белки или их фрагменты.

В плане иммунохимии мы начинали с поликлональных антител, в 80-90-е годы перешли на моноклональные антитела. Несмотря на очевидные преимущества этого направления, мы встретились с серьёзной проблемой. Мышью моноклональные тела в чистом виде нельзя применять в клинической практике. На них в организме вырабатываются свои антитела, так как они чужеродны для человека. Поэтому перед нами встала задача создать такие моноклональные антитела, которые можно было бы применять в клинической практике, их примером могут быть созданные методами молекулярной биологии рекомбинантные антитела.

– На сегодняшний день эта проблема решена?

– Это не простая проблема, она требует решения серии специальных промежуточных биотехнологических задач. Моноклональные антитела широко входят в современную онкологическую практику в качестве компонентов комплексной терапии. Так, например, трудно представить комплексную терапию колоректального рака без противоопухолевого препарата авастин, а ведь авастин не что иное как моноклональные рекомбинантные антитела к VEGF – сосудистому эндотелиальному фактору роста. Мы тоже начинали с антител к VEGF, накопили необходимый

опыт, что, безусловно, позволило занять в этом направлении соответствующую нишу, особенно в терапии злокачественных глиом.

Известно, что злокачественные глиомы в клинике отличаются практически 100-процентной летальностью. И создание методов их комплексного лечения – важнейшее направление современной нейрохирургии.

Группой сотрудников нашего научно-образовательного центра (НОЦ) РНИМУ им. Н.И.Пирогова в составе В.Баклашова, О.Гуринной и Г.Юсубалиевой были получены моноклональные антитела к коннексину-43 и продемонстрировано полное излечение 20% экспериментальных животных с интракраниальной злокачественной глиомой.

Что касается рекомбинантных антител, то аспиранткой кафедры медицинских нанобиотехнологий, а ныне кандидатом биологических наук А.Леопольд получены рекомбинантные антитела к коннексину-43, которые пригодны для доклинических испытаний.

Все эксперименты, которые проводились в этом направлении, были выполнены в стенах РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Поэтому весь научный приоритет принадлежит НОЦ РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

– Расскажите немного о кафедре.

– Кафедра медицинских нанобиотехнологий РНИМУ им. Н.И.Пирогова была создана более 5 лет назад по инициативе академика Н.Володина. Это была первая в стране подобная кафедра, призванная готовить специалистов в бурно развивающемся фундаментальном и прикладном научном направлении. Сегодня она укомплектована уникальным оборудованием, необходимым для всего спектра научных исследований и образовательных мероприятий по самым высоким международным стандартам. Показателем уровня научных исследований, проводимых коллективом кафедры, является её авторитет в мире, базирующийся на совместных научных проектах с ведущими научными центрами Европы и США. На кафедре приступили к научным исследованиям аспиранты из Китая и Швеции.

– На какой стадии находятся ваши исследования в аспекте их внедрения?

– Диагностические системы количественного анализа нейроспецифических белков прошли клиническую апробацию и широко используются в клинической практике для дополнительной диагностики нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Что касается терапии, то это следующий этап. Препараты рекомбинантных антител к коннексину-43 прошли доклинические испытания.

Клеточные препараты на основе стволовых клеток обонятельной выстилки находятся на стадии доклинических испытаний. Здесь мы ждём принятия закона «О клеточных продуктах». Без этого закона трансляция всех научных разработок в клиническую практику невозможна. Он должен определять те механизмы, которые необходимо пройти лекарственному препарату, прежде чем попасть в клинику. Знаю, что проект этого закона рассматривается Правительством РФ. Я думаю, что он в ближайшее время будет принят, потому что без него продуктивной работы в данном направлении быть не может.

– Каким будет следующий этап ваших научных исследований?

– Этапов несколько. Но прежде всего хотелось бы назвать направление, базирующееся на создании онкологических вирусных конструкций, способных уничтожать глиобластомные клетки. Это направление разрабатывается совместно с лабораторией профессора П.Чумакова в НИИ молекулярной биологии.

Что касается второго направления, то оно только начинает развиваться совместно с Каролинским университетом (Швеция) и сфокусировано на изучении возможности проведения электропорации in vivo как подхода, позволяющего разработать методологию открытия мембран клетки, в том числе и клеток патологически изменённых, например опухолевых, с целью доставки в них лекарственных и диагностических препаратов. Это прижизненное высокоселективное повышение проницаемости клеточных мембран в патологических клетках.

Беседу вёл Юрий ЕНЦОВ.
Москва.

В клиниках и лабораториях

Тайна генетического кода раскрыта вовремя

В Новосибирской области впервые проведена пренатальная генетическая диагностика муковисцидоза у плода. Необходимость в таком исследовании возникла у семьи, где первый ребёнок родился большим муковисцидозом, и во время второй беременности будущая мама должна была принять решение о её вынашивании либо прерывании по медицинским показаниям. Дело в том, что оба супруга являются носителями мутации в гене CFTR, которая обуславливает муковисцидоз, а в таких семьях вероятность рождения ребёнка с генетической патологией составляет 25%.

Данное обследование имеет чрезвычайно высокую важность потому, что оно даёт возможность сохранить беременность, если по данным генетического анализа выяснится, что у будущего ребёнка есть шанс родиться либо просто носителем гена муковис-

цидоза, но самому не болеть, либо вообще здоровым. Когда оба родителя – носители такой генетической мутации, в 50% случаев дети наследуют носительство генетической поломки, а в 25% случаев рождаются с нормальным генотипом. В случае,

о котором идёт речь, результат генетического анализа показал, что будущий ребёнок унаследует лишь носительство мутации, но сам не будет страдать муковисцидозом. Таким образом, вопрос о вынужденном прерывании беременности отпал.

Частота носительства гена муковисцидоза в популяции Новосибирской области, по данным генетиков, высока: 1 случай на каждые 90 человек. Следовательно, вероятность того, что в одной супружеской паре встретятся два обладателя такой генетической поломки, достаточно высока. Но в том-то и проблема, что, вступая в брак,

люди не знают всех «секретов» собственного генотипа, и, как следствие, рождение малышей с наследственной патологией – наследа неожиданность и трагедия для семьи.

– Сегодня главный тренд российского здравоохранения – развитие профилактической медицины. Поддерживая этот курс, как специалисты мы считаем необходимым генетическое консультирование всех 100% семейных пар, которые планируют рождение ребёнка. Тем более что технологически это уже возможно. Надеемся, что уже в ближайшие годы на федеральном уровне будет при-

нят закон о скрининговой генетической диагностике наиболее распространённых моногенных заболеваний, которые имеют социально значимый характер. К ним относятся, в частности, муковисцидоз, рак молочной железы и рак яичников, вызванный генетической мутацией BRCA, – говорит Сергей Устинов, заведующий отделением медицинской генетики новосибирской клиники «Авиценна», где и был проведён первый успешный опыт пренатального диагностирования муковисцидоза.

Елена ЮРИНА.
Новосибирск.