



4 февраля 2019

Андрей Звягин: мы научились вести против опухоли «гибридную войну»

*4 февраля, во Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями, по всему миру проходят конференции и открытые лекции, которые помогают людям узнать больше о причинах рака, о факторах риска и способах лечения. В то же время ученые-онкологи постоянно работают над созданием новых лекарств и методов диагностики рака. Среди них и группа ученых, в которую входит заведующий отделом биомедицинской инженерии Института молекулярной медицины МГМУ им. И.М. Сеченова Андрей Звягин. Статья с описанием нового препарата, созданного им совместно с коллегами из Нижнего Новгорода и Института биоорганической химии РАН, [опубликована](#) в престижном журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*.*

Ученый рассказал, как помогают онкологам «бракованные» сосуды опухоли, как действует лекарство из яда и радиоактивных частиц и могут ли результаты исследования оказаться выше ожиданий.

– Прежде всего, расскажите, что представляет собой лекарство, которое вы предлагаете, и как оно работает.

– Речь идет о так называемой онконанотехнологии. Это область исследований, которой ученые во всем мире очень интенсивно занимаются последние 40 лет, но только сейчас она стала приносить зримые плоды, которые можно применять в медицинской практике. Существует уже несколько нанопрепаратов, которые одобрены и разрешены к клиническому применению для лечения злокачественных новообразований.

Один из препаратов, кстати, разработан нашим соотечественником, Владимиром Торчилиным, сейчас работающим в США. Он называется Доксил – это помещенный в липосомы часто применяемый в химиотерапии препарат доксорубицин. Есть еще другие нанопрепараты, например Абраксен – он изготовлен на основе сывороточного белка, в который введен препарат для химиотерапии. Всего около 60 онконанопрепаратов сейчас находятся на разных стадиях клинических испытаний. Это означает, что некоторые препараты уже вошли в практику, а некоторые войдут достаточно скоро.

Теперь о том, как это работает. Любое онкологическое заболевание сложно лечить потому, что клетки опухоли почти не отличаются от клеток организма пациента. Они настолько похожи, что умудряются даже обмануть иммунную систему, которая в норме уничтожает любые аномальные клетки.

Для лечения рака и других форм злокачественных опухолей приходится применять сильные яды, которыми равномерно пропитывается весь организм. И дозировка этого яда определяет, погибнет ли он сам или только его большая часть, опухоль. При традиционной химиотерапии страдает многое: почки, печень, другие внутренние органы. Доксирубицин оказывает



негативное действие на сердце. Паклитаксел и цисплатин – тоже сильные яды. И основные задачи, которые стоят сегодня перед медициной, – снижение побочных эффектов и максимально более прицельная, таргетная атака препаратом на опухолевые клетки с минимальным поражением здоровых органов и тканей. Нанопрепараты позволяют эту проблему отчасти решить.

– Каким же образом?

– В какой-то момент был нащупан очень перспективный путь. Дело в том, что наночастицы размером больше 5 нанометров и меньше 100 нанометров не проходят через нормальные кровеносные сосуды, они пропускают только соединения с молекулами размером примерно как у глюкозы и аминокислот. Опухоль растет очень быстро, и из-за этого она пронизана не очень качественными, как бы наспех сделанными или «бракованными» сосудами, в которых есть поры и которые через свою стенку пропускают много разных веществ. Эта особенность позволила создать специальные наночастицы, которые проходят через «бракованные» сосуды и не проходят через нормальные. Они избирательно накапливаются в опухоли и, если к их поверхности прикрепить препарат для химиотерапии, то аномальные клетки, с которыми контактирует наночастица, будут попросту убиты.

– А почему вы сказали, что решение проблемы только частичное?

– Это далеко не идеальное решение, потому что бракованные сосуды, через которые проходят наночастицы, есть не только в опухолях. Такие пористые сосудистые системы есть в селезенке, в печени и в почках. Но если сравнивать результаты с традиционной химиотерапией, то этот метод все равно дает меньше побочных эффектов, и переносимость терапии повышается.

Наша группа продвинулась в этом направлении еще чуть-чуть дальше, и в более ранних исследованиях нам удалось создать наночастицы, которые могут не просто избирательно накапливаться в опухоли, но и светиться видимым светом, если их облучать инфракрасными лучами. Это позволяет использовать такие частицы не только для лечения, но и для диагностики заболевания. Ввел препарат с наночастицами, посмотрел на тело в специальный оптический прибор, который улавливает даже отдельные фотоны света, и нашел те места, где частицы скапливаются избирательно. Для этого даже есть специальный термин «тераностика», то есть терапия и диагностика в одном флаконе.

Однако к началу нашего нынешнего проекта перед нами стояла серьезная проблема. Дело в том, что опухоль способна выстраивать защиту от химиотерапии. Она имеет сложную структуру и представляет собой подобие органа тела, квази-орган. Наши наночастицы хорошо накапливаются на периферии опухоли, как правило, густо пронизанной кровеносными сосудами, и гораздо хуже проникают в ядро опухоли. Одной из причин является повышенное давление в ядре опухоли, которое препятствует выходу из сосудов наших частиц «под напором» кровеносной системы.



Если не убивать клетки в ядре опухоли, то они приспособятся к химиотерапии. В силу того, что там очень агрессивные условия для клеток – мало питательных веществ и кислорода – те активно мутируют. Поэтому при традиционной химиотерапии препараты стараются комбинировать. Если давать все время один и тот же препарат в рамках монотерапии, то с каждым новым курсом мутантных клеток, которые к нему нечувствительны, будет все больше, и эффективность лечения уже к третьему-четвертому-пятому курсу сойдет на нет. Поэтому медикам надо стремиться убивать все опухолевые клетки по возможности сразу, всего за один курс препарата.

– И какой выход вы нашли?

– В итоге размышлений над этой проблемой мы придумали нанокристалл NaYF_4 , в котором атом иттрия заменен на его короткоживущий радиоактивный изотоп ^{90}Y . Особенность этого изотопа в том, что излучение, которое он испускает при своем распаде, распространяется не дальше чем на один сантиметр от частицы. Для наших целей это обстоятельство очень удобно, потому что линейные размеры большинства опухолей находятся близко к этой цифре.

– То есть если он накопится в периферийной части опухоли, то радиация все равно «достанет» оттуда до ее центра?

– Совершенно верно. Радиация дает то самое «дальнобойное» действие, которое здесь и необходимо.

Таким образом, если прибегнуть к военной аналогии, у нас получилось средство для комбинированной, или гибридной, войны. Если в обычной войне пустить на вражеские окопы танки, то они будут малоэффективны, если их прорывом вражеских позиций не воспользуется пехота. Поэтому так важно скоординированное действие сразу многих факторов – артиллерии и авиации, пехоты и танков.

На поверхности нашего нанокристалла есть специальная сложная биомолекула, полученная методом геной инженерии. Одна часть этой молекулы представляет собой мощный экзотоксин, который очень эффективно убивает клетки вблизи, даже если в них попадает всего несколько молекул препарата. Он сравним по мощи со знаменитым ботулотоксином, один килограмм которого является самым дорогим веществом на Земле, кстати говоря. Вторая часть молекулы представляет собой модифицированное искусственно созданное антитело, которое избирательно крепится к опухолевым клеткам. Причем делает это гораздо эффективнее, чем природные аналоги. С другой стороны, центр получившейся частицы представляет собой своего рода «полевую артиллерию», которая убивает опухолевые клетки на расстоянии – там, куда яд уже не проникает.

Токсин значительно повышает эффективность нанокристаллов. Под действием радиоактивного излучения раковые клетки испытывают стресс и защищают себя, начиная активно восстанавливаться. Продолжая сравнение с военными действиями, можно сказать,



что рак снова укрепляет позиции, подвозит боеприпасы, то есть белки. Токсин повреждает рибосомы, где происходит синтез белка, и делает раковую клетку уязвимой.

Кстати, в этой работе нам очень помог полимер со сложным названием октадецен полималеиновой кислоты. Проще сказать, что это сополимер малеиновой кислоты. Именно с его помощью мы смогли посредством хитрой процедуры прикрепить к поверхности наших наночастиц биомолекулу (экзотоксин+искусственное антитело). Все это сделано совместно с нашими коллегами из Института биоорганической химии под руководством Сергея Михайловича Деева.

Итак, мы выбрали дозу экзотоксина, которая убивала примерно половину опухолевых клеток в культуре. Затем мы соединили это количество токсина с нашими частицами и испытали уже наш радиофармпрепарат на той же самой культуре. При этом мы оптимистично надеялись, что он убьет примерно три четверти клеток.

Но каково же было наше удивление, когда результат оказался... в две тысячи раз эффективнее. Это было тем самым сюрпризом, который сопровождает хорошие открытия, когда ожидаешь одно, а получаешь совсем другое. При этом природа действия для нас не сюрприз, мы хорошо понимаем, как все работает, и можем это улучшать дальше.

Мы подтвердили эффективность наших наночастиц на лабораторных мышах, и оказалось, что она стала чуть-чуть ниже, но все равно была крайне высокой. Мы уже получили грант на дальнейшие исследования в составе международного научного проекта в рамках программы БРИКС.

По сути, мы в ходе нашего исследования придумали новую весьма перспективную группу нанолекарств для онкотерапии. В этом глобальное значение нашей работы.