



Нужны ли России свои противоопухолевые препараты

Терапевтические препараты антител по объёму производства занимают на мировом фармрынке второе место после вакцин. В клинической практике используется около 30 препаратов, предназначенных, главным образом, для лечения онкозаболеваний. В стадии испытаний находятся ещё сотни производных антител. Прогнозируется, что к 2011 году объём продаж этих лекарств составит 21 миллиард долларов. Есть ли шансы у России попасть на этот рынок?

Справка STRF:

Деев Сергей Михайлович, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии Института биоорганической химии им. академиков Ю. А. Овчинникова и М. М. Шемякина РАН, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор.



Сергей Деев: «Я не министр здравоохранения, но считаю, что при создании отечественных препаратов антител не следует догонять уже идущий поезд, главное — стремиться его обогнать, оказаться впереди»

Природные антитела, или иммуноглобулины (IgG), являются одним из компонентов иммунной системы. Это высокоспецифичные молекулы, которые способны узнавать и удалять из организма чужеродные антигены. Инженерия антител стала возможна благодаря гибридной технологии, разработанной Кёлером и Мильштейном в 1975 году. Суть метода — в слиянии (гибридизации) иммунных лимфоцитов, которые синтезируют

антитела нужной специфичности с бессмертной миеломной линией. Полученная в результате клеточная линия (гибридома) секретирует моноклональные (одновидовые) антитела (мкАТ), специфичные к антигену.

Гибридная технология позволила совершить колоссальный прорыв в использовании антител для исследовательских и медицинских целей. Однако надежды на создание специфичных и высокоэффективных противоопухолевых препаратов на основе мкАТ не оправдались. Как выяснилось, применение их в клинике неэффективно и более того, опасно из-за возникновения гипериммунных реакций. Однако некоторые из них до сих пор применяются, хотя имеют серьёзные побочные эффекты. Поэтому очевидна необходимость в видоизменении мкАТ. Современный путь — создание гуманизованных антител. Для этого существуют определённые технологии, в стране есть специалисты, которые могут этим заниматься.

Прицеп к магической пуле

В лаборатории молекулярной иммунологии ИБХ РАН уже около 10 лет работают над созданием генно-инженерных антител для нацеленного воздействия на клетки-мишени. За основу взят принцип «магической пули», впервые сформулированный немецким врачом и бактериологом Паулем Эрлихом, который в 1908 году получил Нобелевскую премию. Учёный предлагал снабжать лекарства направляющей молекулой, что позволяло бы избирательно воздействовать на очаг болезни, не повреждая здоровые ткани. О реализации этой идеи и достигнутых в этом направлении успехах рассказывает заведующий лабораторией член-корреспондент РАН **Сергей Деев**:

В России курс лечения онкобольных американским препаратом Herceptin обходится примерно в 100 тысяч рублей. Цена существенно завышена. Если наладить отечественное производство, то стоимость будет гораздо ниже, возможно, и на порядок.

— Мы работаем над созданием искусственных антител для доставки лекарственных соединений к опухоли. К антителам можно присоединить любой действующий агент (изотоп, радионуклид, биологический токсин, полупроводниковый нанокристалл и т. д.), который способен направленно поражать раковую клетку. Недавно начали работать с наночастицами золота. Если их доставить к опухоли и воздействовать лазером, то при нагреве раковые клетки начинают гибнуть. Развивая идею «магической пули», мы создали соединения из взаимодополняющих блоков, основу конструируемого модуля составили фермент — барназа и её природный ингибитор — белок барстар (см. статью «Конструктор из молекул в борьбе с раком»). К барназе прикрепляется один элемент запрограммированного соединения (например, нацеливающее антитело), а к барстару — другой. В качестве «прицепа» могут выступать флуоресцентные белки, квантовые точки, биологические токсины, наночастицы золота и т. д.

Даже после самого эффективного воздействия на опухоль остаётся 7—10% жизнеспособных раковых клеток. Поэтому наиболее результативными считаются способы комбинированной терапии, когда одновременно используются агенты различной природы, например, радиоизотопы и химические препараты или цитотоксические белки. С помощью нашего подхода такую задачу можно решить: обеспечить одновременную доставку различных терапевтических агентов к опухоли, используя несколько блоков.

Для лечения каких видов рака можно использовать создаваемые у Вас соединения?

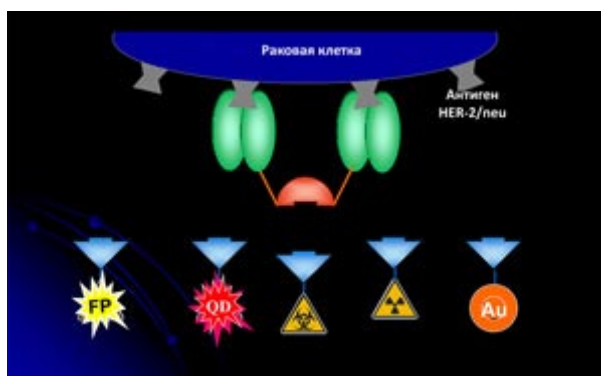
— Их можно применять для лечения не одного вида, а групп раковых заболеваний, сходных по молекулярному портрету (имеющих на клеточной поверхности один и тот же маркёр). Мы работаем с пятью опухолевыми антигенами (белковыми молекулами). В качестве первоочередной мишени рассматриваем рецептор HER2/neu, который встречается у самых распространённых злокачественных новообразований: рака молочной железы, яичника, предстательной железы, желудка, лёгких. Его обнаружение коррелирует с плохим прогнозом для пациента.

Когда мы начали испытывать свои соединения, то столкнулись с отсутствием интереса медиков, которые далеки от наших задумок. Для них стоит задача сегодня вылечить пациента, поэтому им гораздо проще взять уже готовый препарат.

К HER2/neu уже созданы антитела, например, Herceptin. Препарат разработан в США, но продаётся по всему миру, в том числе и в России — в общей сложности реализован на 3 миллиарда 400 миллионов долларов. Интересно, что объём рынка за год по отношению к предыдущему году вырос на 82 процента. Это говорит о востребованности препарата.

Есть антитела к маркёру CD 20 (препарат Rituxan), который гиперэкспрессируется при таком распространённом заболевании, как неходжкинская лимфома. Препарат очень востребованный, по продажам занимает первое место. Его начали применять в 1997 году. Оценка рынка его продаж к 2011 году составляет 6 миллиардов 300 миллионов долларов.

В целом, в клинической практике сейчас используется около 30 препаратов антител, из них 80% предназначено для лечения онкологических заболеваний, остальные — для сердечнососудистых, аутоиммунных и инфекционных. В стадии клинических испытаний находятся сотни производных антител, полученных генно-инженерными способами. Рынок развивается колоссальными темпами. Так что работа в этом направлении выглядит очень обнадеживающе и перспективно.



Молекулярный конструктор на основе модуля «барназа-барстар»

Играть на глобальном рынке

В России производятся подобные препараты?

— Только один препарат — фрагмент антитела мышиноного происхождения, который используется для профилактики тромбозов артерий при коронаропластике. Безусловно, хорошо, что он сделан. Но это единичный пример. Я не министр здравоохранения и не руководитель страны, но считаю, что при создании отечественных препаратов

антител не всегда следует догонять уже идущий поезд, главное — стремиться его обогнать, оказаться впереди. Антитела — это лекарства нового поколения, поэтому ещё не всё с ними ясно. Практически у каждого из них есть побочные эффекты, в первую очередь — гипериммунные реакции. Можно изучить побочные действия и попытаться сделать ещё более эффективные препараты. Важно улучшать существующие лекарства. Пять фирм делают улучшенные аналоги антитела к CD 20. Значит, не всё в порядке с тем препаратом, который уже продаётся. Поэтому востребованы новые идеи и новые подходы. Возможности клеточной и генетической инженерии настолько велики, что можно направленно менять свойства препаратов, очень тонко подстраивая их под задачи терапии. Не менее важно и создание собственных препаратов. Это в том случае, если стоит задача импортозамещения. Например, курс лечения Herceptin в России обходится примерно в 100 тысяч рублей. На мой взгляд, как специалиста, который понимает, как делаются эти препараты, цена существенно завышена. Но онкобольные обречены, поэтому готовы платить любые деньги. Если наладить отечественное производство, то стоимость будет гораздо ниже. Я хочу быть осторожным, поэтому говорю: в разы, но, скорее всего, цены могут отличаться на порядок.

То есть России необходимо определиться с приоритетами и поставить перед разработчиками конкретные задачи?

— Разумеется. Если государство заинтересовано в том, чтобы Россия имела свои противоопухолевые препараты, которые будут не хуже зарубежных, тогда надо ставить перед учёными соответствующие задачи. При выборе приоритетов можно идти по простому пути, оценивая рынок. Например, объём продаж Herceptin возрос за год на 82 процента, а Rituxan — на 16. Соответственно если исходить из экономических соображений, то выгоднее заниматься улучшением Herceptin. Он более востребован. Его можно использовать для лечения рака желудка, яичника, простаты, молочной железы. Rituxan также важен, потому что используется при терапии лимфом. Если есть деньги, можно заняться этими двумя препаратами одновременно.

Антитела — не самая быстрая область для получения окупаемости. Если бизнесмен хочет вложить деньги и через два-три года получить прибыль, то это не та сфера. В лучшем случае пройти путь от идеи до внедрения можно лет за 6-7.

Если мы хотим найти себя в современном мире, то должны играть на мировом уровне, ориентироваться на глобальный рынок. Тогда нужно ставить жёсткую планку, учёный должен доказать конкурентоспособность своих препаратов. Каким образом? В первую очередь публикациями. Мне очень нравится организация программы Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология», где к участникам предъявляются строгие требования, в том числе и по импакт-фактору. Некоторые учёные обижаются, считают, что этот показатель завышен для нашей страны, но, по-моему, это правильно. Наша задача как работников РАН доказывать свою профессиональную компетентность, публикуя хотя бы раз в несколько лет результаты исследований в престижных научных журналах. Сотрудники моей лаборатории с этой задачей справляются.

Если говорить о западном опыте, то я знаю, как реализуются там подобные проекты. Во главе проекта стоит крупный учёный, с огромным опытом, знаниями, прекрасный специалист, отвечающий за научную часть. Из разных разработок он выбирает одну. Начальником финансов, кредитов может быть менеджер. Обязательно в этой же команде должны быть заинтересованные медики, которые проведут все необходимые испытания. Это не дешёво и не просто. Например, на разработку Herceptin ушло 59 миллионов

долларов, на всех стадиях, включая маркетинг. Надо понимать, что для этого требуется значительное финансирование.

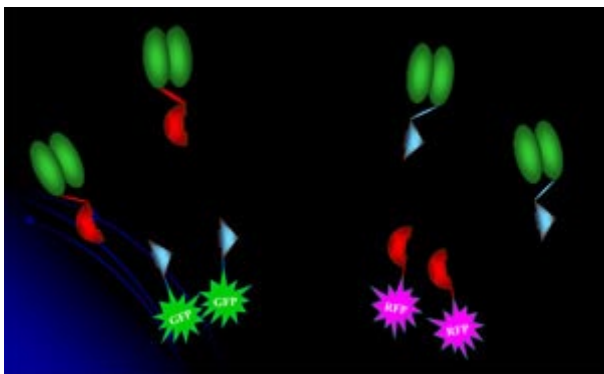
Когда мы начали работу по испытанию своих соединений, то столкнулись с отсутствием интереса медиков участвовать в этом процессе. Им легче использовать имеющиеся препараты. Как правило, врачи далеки от наших задумок, мы можем сколько угодно долго объяснять, что наши вещества лучше, но для них стоит задача сегодня вылечить пациента, поэтому им гораздо проще взять уже готовый препарат, и не важно, сколько он будет стоить, потому что платит или государство, или пациент. Их не следует осуждать за это. Разработка и внедрение эффективных отечественных препаратов — задача государства, если оно всерьез озабочено здоровьем и качеством жизни трудовых ресурсов страны.

Рекомбинантные антитела — не самая быстрая область для получения окупаемости. Они только недавно начали применяться. Если бизнесмен хочет вложить деньги и через два-три года получить прибыль, то это не та сфера.

Если сотрудничество предложит большая компания, вроде Novartis, которая сможет довести разработку от начала до конца, то я соглашусь, но при условии, что результаты не должны полностью уйти из страны. Оптимальный вариант – проект под патронажем государства.

А через сколько лет?

— Ещё несколько лет назад я бы ответил через 10—15 лет, сейчас моё мнение изменилось. Я смотрю, как это развивается на Западе, как ускоряются технологии анализа и проверки соединений. Поэтому, думаю, что за 6—7 лет можно пройти путь от идеи до внедрения. Но это возможно только при очень активной работе и при условии, что руководить проектом будет хороший специалист, который знает, что и как делать. А это определяется просто. Если, к примеру, результаты его биомедицинского эксперимента были опубликованы в серьёзном научном журнале, если статьи цитируют, если учёный имеет хорошую репутацию, то, наверное, ему можно доверить постановку задачи. У него должно быть несколько разработок, чтобы он мог выбрать наиболее перспективную.



Визуализация ракового маркера HER2/neu с помощью флуоресцентных белков GFP или RFP

С Novartis будем работать

Если бы какая-то фармкомпания заинтересовалась Вашими разработками, то на каких условиях могло бы состояться это сотрудничество?

— Во-первых, компания должна быть серьёзная. На Западе маленькие компании это не продвигают. Ко мне неоднократно обращались представители маленьких компаний. Но, поняв в чём их интерес, я отказывался от сотрудничества, потому что на 90 процентов уверен, к чему всё это приведёт: будут проведены некие доработки, чтобы перепродать их большой компании. Мне это неинтересно. А если предложит сотрудничество большая компания, вроде Novartis, которая сможет довести разработку от начала до конца, я соглашусь, даже если мне предложат пять процентов за разработку. Но при одном условии: что результаты не должны полностью уйти из страны. Оптимальный вариант — проект под патронажем государства. У меня в сутках 24 часа, но я поищу ещё 2—3 часа, чтобы заниматься и этим. Я верю в свои соединения.

Чтобы учёный хотя бы иногда мог говорить «at the first time was shown», требуются большие усилия. Когда спортсмены на Олимпийских играх на 0,1 секунды раньше прибегают или приплывают, то вроде бы смешно. Однако весь мир ценит, что это сделано впервые. Точно так же и в науке. Второе место почётно, но в журнал типа Nature уже не попадёшь.

В идеале фармкомпания должна выйти на учёного? Либо исследователю нужно приложить некие усилия для того, чтобы его разработки заметили?

— Я не могу приложить усилия. На это физически не хватает времени. Если учёный ещё и внедрением будет заниматься, то перестанет быть учёным. Профессионально можно делать только одно. А всё остальное — хобби. Каждый должен заниматься своим делом. Это моё кредо. Кстати, в этой связи могу рассказать показательную историю. 25 лет назад, работая в Мюнхене, я познакомился с молодым человеком, который, уже имея университетское образование как биолог, получал в тот момент второе — юридическое. Причем это было неслучайное стечение обстоятельств. Он намеренно двигался к своей цели: хотел работать адвокатом в области биотехнологий. Был 1984 год, а в Германии уже понимали, что это сложная сфера, в которой нужны специалисты, одинаково хорошо разбирающиеся и в молекулярной биологии, и в юриспруденции.

Работа в науке, чтобы время от времени можно было говорить «at the first time was shown», требует больших усилий. Вроде смешно, когда спортсмены на Олимпийских играх на 0,1 секунды раньше прибегают, приплывают. А с другой стороны, весь мир ценит, когда что-то происходит впервые. Точно так же и в науке. Второе место тоже почётно, но в журнал типа Nature уже не попадёшь. Не надо работать только для этого. Но чтобы показать свою научную компетентность, мы прилагаем максимум усилий. Поэтому если я ещё буду ходить и искать компанию, то я не справлюсь со своей основной задачей учёного. Продвижением разработки надо заниматься профессионально. Должен быть менеджер. Это задача посложнее продажи квартиры. Если при продаже/покупке квартиры мы обращаемся к риэлтеру, то здесь, наверное, тоже должен быть специалист. Лучше, чтобы в этой роли выступала какая-нибудь структура при государстве. Я думаю, для страны это важно, потому что речь идёт о рынке лекарств.

Ещё недавно, когда я пытался с кем-то обсуждать вопрос создания антител, мне отвечали: «В стране аспирина не хватает». Сейчас уже появились носители знаний и технологий. Осталось поставить адекватную задачу, которая будет решаться в рамках комплексного проекта.

Какие перспективы у России в области антител: появится ли своё производство или мы будем по-прежнему пользоваться зарубежными препаратами?

— Это не моего уровня вопрос. На это должна быть и политическая воля государства, и воля бизнеса. Думаю, что наш бизнес к производству антител пока не готов. Хотя если он осознает, что требуется вложить не 200 тысяч долларов, а совсем другие деньги, тогда можно обсуждать ситуацию. В России есть специалисты. Яркий пример — производство инсулина и его улучшенных оригинальных форм в академическом институте: Анатолий Мирошников сумел справиться с этой задачей. Да, инсулин и за рубежом производится. Но если мы будем рассчитывать только на иностранную продукцию, то рано или поздно нам могут перекрыть кран. **Это государственная задача, чтобы в стране были свои препараты.** Какие препараты? Это другой вопрос, который надо решать. Некоторое время назад, когда я пытался с кем-то обсуждать этот вопрос, мне отвечали: «В стране аспирин не хватает, а вы про антитела думаете». Сейчас уже есть понимание. Появились носители знаний и технологий. Осталось поставить адекватную задачу, которая будет решаться в рамках комплексного проекта. Причём его участники должны быть заинтересованы в том, чтобы проект довести до конца, то есть должны быть заранее ориентированы на конечный успех.

Марина [Σ](#) Муравьёва

Фото: Дмитрий Европин