

Российскому биотеху не хватает сильной фармы

До 60 процентов хронических заболеваний в мире сегодня не лечатся практически ни одним из существующих антибиотиков. Учёные Института общей генетики РАН под руководством Валерия Даниленко разрабатывают принципиально новые антибиотики, к которым не будет вырабатываться лекарственная устойчивость.

Справка STRF:

Валерий Николаевич Даниленко, заведующий отделом постгеномной биотехнологии Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, доктор биологических наук, профессор.



Валерий Даниленко: «Создание антибиотиков, вызывающих селективную запрограммированную гибель микобактерий у хронических больных, – это новый взгляд на создание лекарств. Такие подходы пока никто другой не использует»

Приоритет российских учёных

Туберкулёз — наиболее трудно поддающееся терапии социально значимое заболевание, на которое по различным причинам не действует ни один препарат. К антибиотикам, которые прекрасно себя проявили в 1960—80 годах, уже давно выработалась лекарственная устойчивость. Курс лечения может длиться от полугода до нескольких лет, но в итоге пациент не выздоравливает. От туберкулёза в мире ежегодно умирает

несколько миллионов человек. Прежде всего, эта проблема характерна для развивающихся стран, но существует она и в Европе, и в США.

«Мы разрабатываем новые антибиотики для лечения туберкулёза, возбудителями которого являются микобактерии, — говорит заведующий отделом постгеномной биотехнологии Института общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН **Валерий Даниленко**. — Это лекарства направленного действия, „таргетные“ препараты (от англ. target — мишень)».

Поиск лекарств сейчас осуществляется совершенно по другой схеме, чем это было, например, 10 лет назад. Тогда препараты создавались, проверялась их эффективность, и если удавалось излечивать то или иное заболевание, то их использовали. Иногда механизм действия лекарства выяснялся только через десятилетия, как, например, это произошло с аспирином (основная биомишень стала известна несколько лет назад). Как следствие такого подхода — серьёзные побочные эффекты от использования лекарств для человека.

Около 10 лет назад в мире стало развиваться направление по созданию биомишень-направленных лекарств, в том числе антибиотиков. Сначала с помощью методов геномного, компьютерного анализа ищут конкретные белки-мишени, которые бы отличали бактерию, то есть, чтобы они были у бактерии, но их не было у человека. В крайнем случае, чтобы имелись и там, и там, но у человека они были бы устойчивы к данным лекарствам, а у бактерии чувствительны. Потом гены, кодирующие эти белки, изолируют, клонируют, получают в виде конкретных молекул, создают на основе этих белков их кристаллические структуры и оценивают их взаимодействие с создаваемыми лекарствами. Затем конструируют на их основе тест-системы *in vivo*, *in vitro* для отработки методов массового скрининга и последующего усовершенствования веществ с целью создания лекарственного препарата.

Данный подход используется и в отделе Валерия Даниленко при создании новых препаратов для лечения туберкулёза. Исследования проводятся в рамках программы РАН «Фундаментальные науки — медицине» и ФЦП Роснауки «Исследования и разработки» (тема проекта: создание антибиотиков нового типа для лечения социально значимых инфекционных болезней, осложнённых множественной лекарственной устойчивостью).

В России не занимаются никакими антибиотиками и не планируют, потому что это сложно, требует больших инвестиций. В 1990 годы по объёму производства антибиотиков Россия занимала второе место после США. Работало шесть заводов. Сейчас производство остановлено.

У авторов появилась идея, что в качестве биомишеней могут быть протеинкиназы (подкласс ферментов киназ, модифицирующих другие белки путём присоединения фосфора, что приводит к изменению их активности), и что комбинация ингибиторов данной микобактериальной протеинкиназы и одной из протеинкиназ человека, может быть наиболее эффективным средством для снятия вирулентности возбудителя. Таким вот комбинированным воздействием, с одной стороны, на протеинкиназы человека, и, с другой стороны, на протеинкиназы микобактерий, обеспечивающие их вирулентность и жизнеспособность при инфекции, планируется создать принципиально новые лекарства. Предполагается, что к этим лекарствам не будет возникать устойчивость.

«Создание антибиотиков, вызывающих селективную запрограммированную гибель микобактерий у хронических больных, — это новый взгляд на создание лекарств, — отмечает Валерий Даниленко. — Идея принципиально новая, биомишень принципиально новая, и подходы принципиально новые. Никто другой их пока не использует. Можно снимать вирулентность — это один подход, с вирулентностью не только мы работаем, но и другие учёные в Европе и США. Что касается запрограммированной модуляции гибели бактерий — никто другой в этом направлении не работает. Хорошо известно явление апоптоза, запрограммированной гибели раковых клеток. У бактерий это находится только в стадии первичных исследований, и здесь мы имеем приоритет».

С надеждой на Европу?

После того, как будут разработаны новые биомишени, последует стадия получения препарата и проведения доклинических исследований. Для данной группы веществ это может быть реализовано примерно через три года. Вместе с коллегами-химиками из Института новых антибиотиков РАМН (проф. М. Н. Преображенской) был получен ряд веществ, которые могут применяться в терапии туберкулёза. Последующие клинические исследования — это очень дорогостоящий процесс, отмечает профессор Даниленко, на который требуются десятки или даже сотни миллионов долларов. По времени это может занимать от 5 до 7 лет. И потребуются обязательное участие крупной фармацевтической компании, которая будет заинтересована в продвижении данных препаратов на рынок, причём не только на внутренний, но и мировой.

Проблема в том, что даже крупные фармкомпании практически не занимаются антибиотиками, точнее, дешёвыми антибиотиками, которые используются для лечения социальных заболеваний. Дорогие антибиотики для персонального лечения они создают, в частности, противораковые биомишень-направленные лекарства. «В России не занимаются никакими антибиотиками и не планируют, потому что это сложно, требует больших инвестиций, — говорит Валерий Даниленко. — В нашей стране было шесть заводов, которые производили антибиотики. В 1990 годы по объёму производства антибиотиков Россия занимала второе место после США. Сейчас производство остановлено. Субстанции других лекарств также почти не изготавливают. Существующим в России фармфирмам это не под силу, и денег нет, и желания».

В октябре этого года планируется создать крупнейший научный европейский консорциум по разработке лекарств от туберкулёза. ЕС определило эту тему как важнейшую государственную проблему. В консорциум могут войти 25-30 лабораторий из разных стран мира.

Крупные мировые компании не хотят заниматься разработкой на рискованных стадиях создания и продвижения лекарств, в том числе антибиотиков. Продвижением первичных хит-соединений занимается венчурный капитал. В России он слаб, поэтому часть функций берёт на себя РАН, Роснаука. Когда препарат проходит доклинические испытания и показывает хорошие результаты, то крупные компании с удовольствием их покупают. Во всём мире (и в США, и в ЕС, и в России) лечением таких заболеваний, как туберкулёз, ВИЧ, грипп уделяется большое внимание со стороны государств. Без правительственной поддержки и финансирования вряд ли удастся решить эти проблемы. Даже крупным фармкомпаниям.

Научному коллективу Валерия Даниленко в данной ситуации придаёт оптимизма то, что их лаборатория является участником европейского консорциума (в рамках программы

FP6) по созданию мишень-направленных лекарств постгеномной эры нового поколения. Это в первую очередь противораковые препараты. В настоящее время решается вопрос о создании в октябре этого года европейского консорциума по разработке биомишеней и лекарств от туберкулёза в рамках программы FP7. ЕС определило эту тему как важнейшую государственную проблему. Должен появиться один из крупнейших научных консорциумов ЕС по этой проблеме. Лаборатория Валерия Даниленко получила предложение к участию. Учёные надеются, что смогут принять участие в этом перспективном проекте.

Формироваться он будет следующим образом. На первом этапе инициативное ядро крупных учёных с мировым именем и весом для правительств ЕС прорабатывают важность и перспективность реализации того или иного направления, определяется, что данное лекарство и данная проблема является ключевой для ЕС, для медицины. Затем подбирают лаборатории в Европе, в том числе России, которые могли бы стать участниками консорциума. Формируется команда, которая может состоять из 25—30 лабораторий разных стран. Создаётся проект и подаётся в ЕС на соответствующий конкурс. Там идёт конкурс больших проектов, стоимостью в десятки миллионов евро. Дальше идёт реализация. Эти проекты курируют эксперты, консультанты из правительства и профильных структур ЕС. С самого начала в исследованиях участвуют представители среднего бизнеса. Одна из задач консорциума — способствовать продвижению разработок на фармрынок, а также поиск бизнеспартнёров.

Нужна бигфарма

Рассуждая о перспективах развития фармотрасли в России, Валерий Даниленко отмечает, что ключевая проблема связана с тем, что в стране нет крупных фармацевтических компаний, способных реализовывать масштабные задачи по созданию новых лекарств. Возможно, в рамках стратегии ФАРМА-2020, при правильном понимании ситуации со стороны государства и общественности, а также наличии научно-технологической базы будет создана крупная российская фармкомпания. Кроме её целенаправленного создания, возможен и другой вариант, считает Даниленко. Например, если кто-то из наших крупных бизнесменов примет решение о диверсификации и значительных вложениях в фармацевтическую промышленность. В условиях кризиса это вполне целесообразно. Несмотря на то, что в мире, да и в России, во всех сферах наблюдается спад, фармотрасль практически не пострадала. Количество сотрудников не уменьшилось, рынок не сократился. Это говорит о стабильности и перспективности развития данного направления.

До недавнего времени проводилась политика, что России не нужны собственные разработки лекарств, всё сделает Запад. Не было адекватных экспертов, которые могли правильно отбирать препараты, формировать стратегию. Сейчас ситуация стала меняться.

«Конечно, мы заинтересованы в том, чтобы клинические исследования создаваемых у нас лекарств проводились и в России. Для этого есть все возможности. К тому же это было бы дешевле, — говорит Валерий Даниленко. — Однако если исходить из сегодняшней ситуации, то необходимо будет проводить переговоры с крупными фармацевтическими компаниями мира по дальнейшему продвижению лекарств. Здесь важным моментом является договорённость с западной компанией о том, чтобы производство и продажи на рынке России шли на выгодных для населения страны условиях. Препарат социально

значим. Многие сотни тысяч людей болеют и умирают от туберкулёза в России и странах СНГ».

Кроме отсутствия бигфармы ещё одна проблема неразвитости российского фармрынка связана, по мнению Даниленко, с проводимой в этом направлении политикой. «До недавнего времени проводилась политика, что России не нужны собственные разработки лекарств, всё сделает Запад, — говорит Валерий Даниленко. — Не было адекватных экспертов, которые могли правильно отбирать препараты, формировать стратегию. В Минпромторге это появляется, в Роснауке, надеюсь, тоже появится».

На сегодняшний день государство сделало многое для того, чтобы создать в России инфраструктуру для развития фармотрасли. Была разработана концепция, создан профильный департамент в Минпромторге. Под эгидой Академии наук проведена работа по инвентаризации проектов, консолидации научных сил.

В стратегии Фарма-2020 планируется разработать 200 инновационных препаратов. По оценкам Валерия Даниленко, эта задача реальна. Но если будут учитываться и новые формы доставки, и новые лекарственные формы. Что касается блокбастеров с миллиардными продажами, то их можно создать не более 3-5.

После полутора лет интенсивной работы, в которой активное участие принимала и Российская академия наук, и многие специалисты РАМН, была подготовлена «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». В стратегии говорится о необходимости разработать 200 инновационных препаратов. По оценкам Валерия Даниленко, эта задача реальна. Разработчики документа неоднократно отмечали, что 200 инновационных препаратов не все должны быть оригинальными. Это могут быть новые формы доставки, новые лекарственные формы, а также патентоспособные аналоги дженериков. Создать до 20 года можно только несколько блокбастеров с миллиардными продажами. Возможно, их будет 3—5. Но это не противоречит цифре 200. Надо учитывать, что ни одно дело без рекламы не обходится и учёные во всём мире для того, чтобы убедить и привлечь внимание правительства, зачастую говорят то, чего от них ждут, не обманывая, но несколько приукрашая ситуацию.

«У нас сильные химики, не все из них занимаются медицинской химией, но часть начинает разворачиваться в этом направлении, — говорит Валерий Даниленко. — Многие специалисты-биоинформатики, которые занимаются компьютерным дизайном лекарств в США, Англии, Германии, — это русские учёные. У нас хорошие природные биоресурсы для скрининга биомолекул: есть лаборатории на Дальнем Востоке, в Новосибирске. Не только химический синтез, но и выделение из природных источников: микроорганизмов, растений, водорослей, позволит получать новые оригинальные лекарства, в том числе антибиотики. Наш отдел специализируется, мне кажется, успешно, на поиске новых биомишеней, создании новых тест-систем для скрининга создании новых технологий поиска и отбора таргет-направленных лекарств. Так что при грамотной постановке задачи всё можно сделать, главное, чтобы это кому-то было нужно».

Марина Σ Муравьёва