



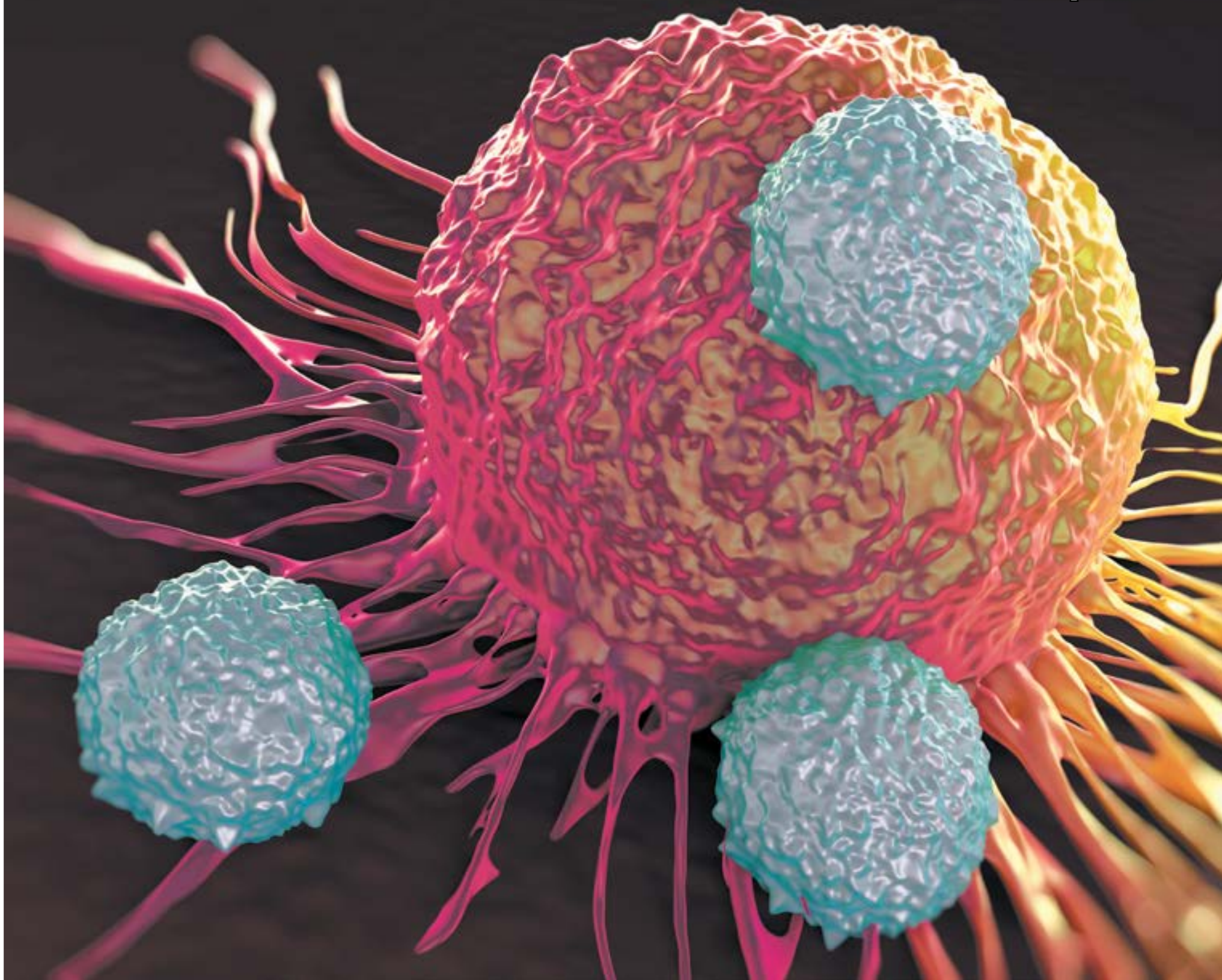
Наука в Сибири

ГАЗЕТА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК • ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

8 июня 2017 года • № 22 (3083) • электронная версия: www.sbras.info • ISSN 2542-050X • 12+

ИДЕАЛЬНЫЕ СОЛДАТЫ ПРОТИВ РАКА

стр. 4—5



СИБИРСКИЕ УЧЕНЫЕ
ИССЛЕДУЮТ
ПОСЛЕДСТВИЯ ОПОЛЗНЕЙ
В ЗОНЕ ВЕЧНОЙ МЕРЗЛОТЫ

стр. 5

ЭТНОГЕНЕЗ
«ПО АКЦЕНТУ»

стр. 6—7

СЕРГЕЙ БАБИН:
«ВАЖНО ВСЕГДА БЫТЬ
НА ПЕРЕДНИХ РУБЕЖАХ»

стр. 8

CAR-КЛЕТКИ: ИДЕАЛЬНЫЕ СОЛДАТЫ ПРОТИВ РАКА

Лечение рака зачастую включает в себя методы с опасными последствиями: химио- и лучевую терапию, пересадку костного мозга... Однако с заболеванием можно бороться посредством клеток собственного организма — в том числе, чтобы минимизировать побочные эффекты. Это общемировое направление исследований разрабатывают ученые из Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН.

Концепция химерных антигенных рецепторов (CAR) была предложена израильскими учеными в 1993 году, но активный интерес к CAR-клеткам появился около семи лет назад, когда их применили для лечения пациентов с тяжелейшим заболеванием крови — рецидивирующим острым лимфобластным лейкозом. В итоге больше половины таких больных полностью поправилось. Последние данные показывают, что клетки с антигенными химерными рецепторами хорошо работают и для других вариантов рака крови.

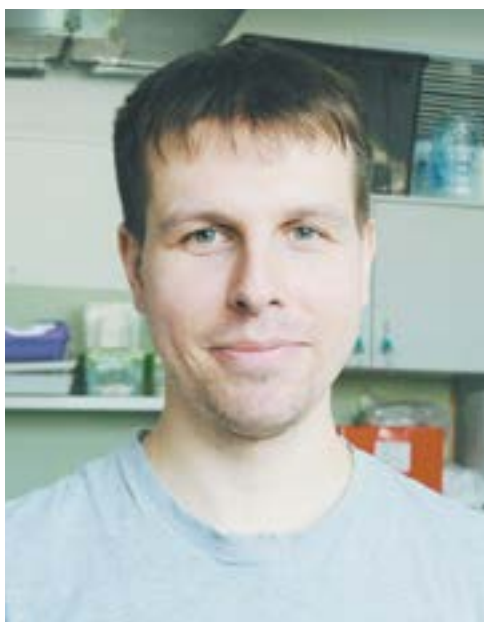
Сила CAR-клеток

В оригинальной схеме получения и переноса CAR T-клеток у онкобольного берут T-лимфоциты, чтобы активировать и размножить в лаборатории. После этого в них доставляют ДНК-кассету, кодирующую сам химерный (состоящий из нескольких доменов) антигенный рецептор. Он включает в себя три части: внутриклеточную, мембранную и внеклеточную. Последняя отвечает за «поимку» опухолевых клеток — это своего рода торчащая «рука», которой CAR T-клетка нащупывает свою мишень. Внеклеточная часть, как правило, представлена фрагментом моноклонального антитела, способного избирательно связываться с одним из белков на поверхности опухолевой клетки.

Антитела (или иммуноглобулины) — белки, направленные против конкретных антигенов, а также основные молекулы иммунной системы. Антигеном является молекула, которую организм рассматривает как чужеродную и потенциально опасную, а потому начинает вырабатывать против нее собственные антитела.

На последнем этапе CAR T-клетки размножают и возвращают в организм пациента. Когда такая клетка узнает своего «врага» при помощи внеклеточной части CAR, она его сразу же убьет. Преимущество заключается в том, что это может происходить многократно: уничтожив одну мишень, CAR T-клетка не выходит из строя и продолжает передвигаться по организму в поисках следующей.

— Получается, они встречаются на своем пути два типа клеток: нормальные, которые не опознают, и раковые, которые убивают, — рас-



Сергей Кулемзин

сказывает кандидат биологических наук Андрей Горчаков. — При этом после каждой встречи с мишенями CAR T-клетки еще и делятся: то есть увеличивающееся «войско» будет мигрировать по телу пациента, пока не убьет все чужеродные клетки. Получается эффект «магической пули»: лекарство, введенное единой дозы, работает до победного конца. Главное — пациент получает свои же клетки, но измененные таким образом, чтобы они научились узнавать конкретный рак.

Сейчас ученые ИМКБ СО РАН пытаются модифицировать CAR-клетки, чтобы они не только несли химерные антигенные рецепторы, но и воздействовали на болезнь другими способами: раз они уже находятся в организме, почему бы не поработать изо всех сил? Их можно заставить секретировать вещества, стимулирующие другие иммунные клетки в опухоли, например макрофаги, чтобы атаковать ее прямым и непрямым способом.

Макрофаги — клетки, способные к захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц.

— Изначально наше внимание было сконцентрировано на солидных или «твердых» раках, — добавляет кандидат биологических наук Сергей Кулемзин. — CAR-клетки лучше работают с диссеминированными, «жидкими» раками: в таком случае «больные» клетки плавают по одной (равно как и CAR T), и их проще убить. Однако при наличии твердой опухоли CAR T-клетке нужно пробраться внутрь нее, что не так просто: опухоль создает вокруг себя особое микроокружение, которое «отпугивает» клетки иммунной системы, и даже если они проникают вглубь, их активность быстро угнетается. В итоге, например, макрофаги из «правильных» становятся «неправильными» и не только не борются с опухолью, но даже помогают ей выживать. Мы подумали, что в одной клетке можно совместить химерный антигенный рецептор и секрецию молекул, составляющих макрофаги подключаться к поеданию опухолевых клеток.

Сейчас ряд научных коллективов ищет способы, как сделать

CAR-клетки более «зловными» и избирательными по отношению к противнику. Ученые ИМКБ СО РАН также пытаются оптимизировать структуру химерного антигенного рецептора. Дело в том, что расстояние между CAR T-клеткой и опухолевой клеткой играет важную роль в эффективности уничтожения и накладывает ограничение на то, какой химерный рецептор подойдет для конкретной мишени. Таким образом, для того, чтобы CAR работал мощно, необходимо точно подобрать его длину, гибкость и доменный состав. Кроме того, важно, сколько молекул CAR находится на поверхности CAR-клетки, какова плотность молекул-мишеней на поверхности опухолевой клетки и аффинность (сила связывания) CAR со своей целью.

— Как часто происходит в биологии, в дизайне CAR важно соблюдать баланс, — рассказывает Андрей Горчаков. — Так, если химерный антигенный рецептор «слабоват», то CAR T-клетки будут упускать из виду опухолевые со сниженной плотностью мишени, что крайне нежелательно. С другой стороны, если CAR T-лимфоцит намертво связывается с опухолевой клеткой, то ему становится достаточно проблематично перейти к «охоте» за следующим «врагом».

Сложность в том, что не все экспериментальные подходы, которые хорошо работают в пробирке или организме мыши, будут так же действовать на пациента. Кроме того, у любой терапии есть свои риски. Описаны случаи, когда CAR T-клетки, нацеленные убивать, например, раковые B-клетки, вполне предсказуемо уничтожали и нормальные B-лимфоциты, потому что на обоих была одна и та же B-мишень. Это ожидаемый побочный эффект, вполне решаемый заместительной терапией иммуноглобулинами, пока CAR T-клетки не очистят организм от перерожденных B-клеток. Для CAR T-клеточной терапии были описаны и более тяжелые реакции: при уничтожении огромной массы клеток опухоли происходило перевозбуждение иммунной системы пациента и развивался так называемый цитокиновый шторм: состояние, при котором резко падает давление, путается сознание, идет нагрузка на внутренние органы, затрудняется дыхание.

— При проведении клинических испытаний CAR T-клеток из нескольких сотен онкогематологических больных во время терапии погибло шесть человек, — добавляет Андрей Горчаков. — Причем не было свидетельств того, что виновата именно CAR T-методика, так как она применялась в сочетании с другими достаточно тяжелыми терапиями на пациентах с неизлечимыми формами острого лимфобластного лейкоза. Соотношение риска и потенциального преимущества для больного при таком подходе гораздо более благоприятно, чем, например, при химиотерапии или пересадке костного мозга, хотя это достаточно распространенная схема лечения.

CAR-клетки или антитела?

Для борьбы с раком также активно используются моноклональные антитела. Однако по сравнению



Андрей Горчаков

с ними у CAR T-клеток есть несколько важных преимуществ: иммуноглобулины вводят курсами по несколько месяцев, что довольно дорого и долго. CAR T-клетки достаточно использовать лишь единожды и таким образом добиться стабилизации болезни или полного излечения.

— Антитела частично могут убивать опухоль сами, но наиболее результативно они действуют за счет работы иммунной системы, — рассказывает Сергей Кулемзин. — Основной механизм работы такой: они связываются с клеткой-мишенью и служат своеобразным флажком для клеток иммунной системы — смотрите, это раковая клетка! А если у онкобольного иммунитет уже в плохом состоянии, что чаще всего и наблюдается после всех курсов химиотерапии? В таком случае введение антител оказывается малоэффективным.

Многие используемые в онкологии моноклональные антитела — мышиного происхождения: например, широко известный препарат ритуксимаб. Поэтому в редких случаях у больных может развиваться иммунный ответ на введение чужеродных для человека антител, что делает невозможным продолжение такой терапии. Наконец, антитела — достаточно крупные молекулы, эффективные по отношению к опухолевым клеткам, до которых просто добраться, — небольшим очагам или метастазам. Если опухоль крупная, пассивное проникновение внутрь на один миллиметр зачастую занимает неделю. В то же время CAR T-клетки можно запрограммировать так, чтобы они активно двигались туда, где меньше кислорода — вглубь опухоли.

— CAR T-клетки — сочетание сильных сторон антител и клеточной терапии, — добавляет Андрей Горчаков. — Помимо того, что CAR T-клетка, вооруженная химерным антигенным рецептором, может направленно нападать на опухоль и глубоко в нее проникать, чего антитела, как правило, не делают, в запущенных случаях опухолевые клетки часто прячутся от иммунной системы там, куда она не «дотягивается»: например, в мозге или спинномозговой жидкости. Антитела слишком крупные, чтобы попасть туда в большой концентрации и отмаркировать опухолевые клетки на уничтожение. Это позволяет раковым клеткам спокойно пережить курс вводимых антител, что впоследствии может

СИБИРСКИЕ УЧЕНЫЕ ИССЛЕДУЮТ ПОСЛЕДСТВИЯ ОПОЛЗНЕЙ В ЗОНЕ ВЕЧНОЙ МЕРЗЛОТЫ



Оползень на склоне реки в Эвенкии, Красноярский край (2001 г.). Видно отличие экосистемы от окружающей ее ненарушенной тайги

Ученые ФИЦ Красноярский научный центр СО РАН вместе с коллегами из Сибирского федерального университета оценили скорость восстановления экосистем после оползней грунта в зоне вечной мерзлоты в Сибири.

Сравнение оползней разного возраста в районе реки Нижняя Тунгуска показало, что это геологическое явление вызывает резкое увеличение выбросов парниковых газов в атмосферу. Восстановление экосистемы занимает несколько десятков лет. Результаты исследований были представлены на 4-м Всемирном форуме по оползням и опубликованы в книге «Advancing Culture of Living with Landslides» международного научного издательства Springer.

Оползень — опасное природное явление, связанное со смещением массы горной породы или грунта по склону под действием силы тяжести и ряда сопутствующих факторов. Например, большого количества воды, которая впиталась в почву после обильных осадков. Крупные оползни или обвалы представляют опасность и для человека: они могут разрушать дороги, нарушать течение рек и вызывать наводнения. Ученые не просто исследуют причины образования и последствия таких явлений. Каждые три года исследователи собираются на Всемирный форум по оползням, где обсуждают разные стороны этой проблемы. В конце мая в Словении прошел очередной форум, на котором красноярские специалисты представили результаты исследований оползней в зоне вечной мерзлоты.

«Наш интерес — сходы грунта на склонах рек в зоне вечной мерзлоты в Сибири. В целом оползни происходят там часто. Механизм их формирования очень простой. Летом начинается оттаивание вечной мерзлоты, ее глубина обычно достигает одного метра. При «благоприятном» для обвала сочетании периодов засухи, тепла и повышенной влажности

склон со всем слоем плодородной земли, леса и растительности может сползти в реку. После этого начинается период восстановления. Мы исследовали реакцию всей экосистемы — почвы, сообщества микроорганизмов, растительности — на это природное явление», — рассказывает об исследовании старший научный сотрудник Института леса им. В.Н. Сукачёва ФИЦ КНЦ СО РАН кандидат биологических наук Светлана Юрьевна Евграфова.

В результате оползня в зоне вечной мерзлоты происходит полное разрушение хрупкой арктической экосистемы. Однако ученые обнаружили удивительный факт: на месте свежего обвала зафиксировано интенсивное выделение в атмосферу углекислого газа. Это результат жизнедеятельности микроорганизмов, которые очень быстро заселяют как освободившуюся от растительности и верхнего слоя грунта каменистую поверхность, так и «бровку» оползня, где накапливается легкодоступная органика. Обычная почвенно-растительная экосистема в зоне

мерзлоты поглощает углекислый газ, а вот почти любое ее нарушение, в данном случае связанное с оползнем, приводит к выделению в атмосферу парникового газа. С течением времени на месте оползня накапливается новый плодородный слой, восстанавливается растительность. Хотя даже участки схода грунта 35-летней давности, несмотря на относительно большой срок, не восстановили исходные значения плодородности, микробной активности и почвенного дыхания.

«Сейчас мы наблюдаем на склонах рек оползни разного возраста. Это основа для сравнительных исследований. По прогнозам, глобальное потепление и изменение режима влажности приведут к повышению количества подобных событий в зоне вечной мерзлоты. Включается то, что ученые называют механизмом положительной обратной связи. Глобальное потепление связано с концентрацией в атмосфере парниковых газов, углекислый газ входит в их число. С ростом температур и изменением режима влажности количество оползней вырастет. Нарушенные участки мерзлоты становятся источником выбросов CO₂, что способствует дальнейшему росту температур. Не самый благоприятный сценарий для экосистем нашего Севера», — объясняет Светлана Евграфова.

Исследования активности почвенных и микробных экосистем вечной мерзлоты группа ученых Института леса им. В.Н. Сукачёва ФИЦ КНЦ СО РАН проводит в рамках мегагранта Правительства Российской Федерации. Активность бактерий на месте оползней — лишь один из небольших этапов комплексной работы. Конечная задача — оценить всё разнообразие микробных процессов, протекающих в почвах Крайнего Севера, и их вклад в баланс углерода и поддержание климата на планете.

Соб. инф.
Фото Оксаны Масягиной
(Институт леса им. В.Н. Сукачёва
ФИЦ КНЦ СО РАН)



То же место (2009 г.). Хорошо видна динамика восстановления

привести к рецидиву заболевания. Такая проблема частично решается именно с помощью CAR T-клеток: Т-лимфоциты могут проникать, куда хотят, и добывать прячущиеся чужеродные клетки.

CAR-клетки: натуральные киллеры

Модифицируя внеклеточную часть химерного антигенного рецептора, можно менять специфичность CAR-клеток. В ИМКБ СО РАН CAR-технологии также разрабатывают на базе не Т-, а NK-лимфоцитов (Natural killer cells): у этих «прирожденных убийц» своя собственная система поверхностных рецепторов, распознающих злокачественные, чужеродные и зараженные вирусами клетки.

— Прелесть использования NK-клеточных линий как носителей CAR прежде всего в их универсальности: достаточно один раз сделать CAR-NK клетки, нарастить их в огромном количестве, расфасовать по пакетам и вводить многим пациентам, — поясняет Сергей Кулемзин. — Зарубежные группы проверили методику на мышах и получили весьма обнадеживающие результаты. Такую технологию проще внедрить в клинику: не надо забирать клетки у конкретного человека и вводить ему же, что получается дешевле, а соответственно, ближе к российским реалиям. Это универсальный подход для разных пациентов с одним типом рака — в зависимости от того, какую «мишень» вы зададите CAR-клеткам.

Пока что ученые ИМКБ СО РАН проводят основные эксперименты *in vitro* и только приступили к работе с мышами, чтобы понять, как можно повысить эффективность CAR-терапии. На сегодняшний день CAR-NK-клетки против рака простаты уже уничтожают в пробирке опухолевые. Исследователи планируют поэтапно редактировать геном клеток с химерными антигенными рецепторами, чтобы они были максимально выносливы в раковом окружении, уничтожали чужеродные клетки, а иммунные активно стимулировали к борьбе — в общем, становились идеальными солдатами.

— На практике для каждого этапа необходима долгая отладка: должны соблюдаться все требования создания лекарств для человека, а еще нужно продумать процесс получения CAR-клеток в поточном формате, — заключает Сергей Кулемзин. — Кроме того, не совсем ясно, какова позиция такой методики в законодательном пространстве РФ: могут ли медики в соответствии с федеральным законом о клеточных технологиях применять ее на пациентах или нет? Клинических испытаний в России пока не было, так что возникает вопрос, близки ли CAR-клетки к внедрению в России. Однако подход на голову опережает другие способы: прежде всего лечение собственными клетками сводит побочные эффекты к минимуму. Мы видим по научным статьям зарубежных ученых, насколько высок потенциал подобного способа терапии, так что нужно прилагать все усилия, чтобы в нашей стране он применялся на практике.

Алёна Литвиненко
Фото автора