

Созданные сибирскими учеными антитела к коронавирусу показали эффективность на животных

Ученые из Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН впервые в России получили панель моноклональных антител человека, нейтрализующих SARS-CoV-2. Ранее было доказано, что они способны блокировать проникновение аналога вируса в клетку (см. НВС № 28 от 23 июля 2020 г., стр. 6). Теперь их свойства проверили на хомячках с применением настоящего патогена. Введенные здоровому животному антитела препятствуют заражению, а больному помогают быстро выздороветь.

Панель включает 8 антител, распознающих три участка спайк-белка вируса в области его взаимодействия с клеточным рецептором ACE2. Все они способны нейтрализовать живой вирус, причем четыре из них делают это даже в очень низкой концентрации (IC100 = 4–16 нг/мл), что соответствует лучшим образцам, полученным за рубежом.

В качестве модельного животного был выбран сирийский хомячок, который восприимчив к коронавирусу. Ученые исследовали как терапевтический (когда антитела вводятся после заражения), так и профилактический эффект (до инфицирования). Терапевтическая группа получала 10 мг одного из антител на килограмм веса через 6 часов после заражения вирусом. Животным двух профилактических групп за сутки перед заражением вводили две разные дозы: 10 мг/кг веса и 1 мг/кг веса. «Такие дозы используются для удобства пересчета при испытаниях на человеке или других животных. Сирийские хомячки болеют не очень тяжело, для оценки защитного эффекта антител применяют два метода. Во-первых, изменение веса (у зараженных он довольно существенно падает, они могут терять до 15 % от исходного веса в течение пяти дней). Во-вторых, изучается количество копий РНК вируса в легких или трахеях на второй и пятый дни после заражения», — рассказывает руководитель лаборатории иммуногенетики доктор биологических наук **Александр Владимирович Таранин**.

Исследователи обнаружили, что при профилактическом введении антитела в дозе 10 мг/кг веса вирус в легких у опытных животных не детектируется. У хомяков из контрольной группы, которые не подвергались лечению, количество копий РНК коронавируса достигало 107. Терапевтическое применение антитела также дало очень хорошие результаты. У четырех из шести животных вирус не был обнаружен, у двух — количество на грани выявления. Хомячки, получившие антитела, не потеряли в весе, в отличие от контрольных, у которых вес снизился в среднем на 10 %.

В данный момент это единственный в России продукт, который может стать реальным средством терапии коронавирусной инфекции, хоть и недешевым. Американские компании Eli Lilly и Regeneron Pharmaceuticals совсем недавно завершили серию клинических испытаний аналогичных моноклональных антител, которые показали хорошие результаты. «Они начали работу в январе-феврале, то есть уложились в восемь месяцев. В связи с этим, нас удивляет инертная реакция

тех российских государственных структур, которые имеют отношение к противодействию коронавирусной пандемии. Мы сделали заявление о первых результатах летом и если бы получили помощь, могли бы значительно ускорить работу. У нас были только наши собственные ресурсы и небольшой грант РФФИ», — говорит Александр Владимирович.

К созданию антител в ИМКБ СО РАН приступили в апреле. Два месяца ушли на предварительную работу: ученые готовили антигены, чтобы проводить работу по сортировке и анализу клеток. В конце мая благодаря коллегам из ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» исследователи получили образцы крови доноров из Москвы. Через полтора месяца были созданы первые антитела. «Мы выявили в индивидуальных вирус-специфичных В-клетках переболевших доноров 28 экспрессируемых генов антител. Необходимо было клонировать все эти гены, получить конструкции для наработки антител в рекомбинантном виде, провести наработку, создать клеточные линии и молекулярные инструменты для оценки свойств антител, включая их эпитопную специфичность, аффинность (родственность) и способность блокировать проникновение вируса в клетки. На оценку свойств антител ушло больше трех месяцев, из них более месяца заняла работа на двухканальном биослойном интерферометре. Если бы у нас была установка с высокой производительностью (16 каналов), мы бы справились с этой работой за три дня. Всё и складывается из таких деталей, которые затягивают работу. В случае разумной поддержки и координации исследований мы не отстали бы от американцев далеко», — отмечает Александр Владимирович.

Испытания антител на животных проводили совместно с отделом экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной ме-

дицины, которым руководит доктор биологических наук **Александр Михайлович Шестопалов**. «У отдела есть возможность работать с живым вирусом. Но условия также далеки от идеальных. И они тоже делали эту работу на энтузиазме с расходом собственных ресурсов» — объясняет Александр Таранин.

Теперь нужно проверить на животных защитные свойства сочетаний антител против разных эпитопов (участков вирусного спайк-белка). Использование подобных «коктейлей» может оказаться важным для сохранения нейтрализующей активности антител при мутировании коронавируса. Значительную помощь в проведении испытаний противовирусных свойств моноклональных антител на животных мог бы оказать Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», где имеются все необходимые условия и компетенции для такой работы. Только ИМКБ СО РАН и ГИЦ «Вектор» относятся к разным ведомствам и совместная работа предполагает договоренности руководителей этих ведомств.

Необходимо создать промышленный клеточный продуцент выбранных для клинического применения антител и масштабировать их наработку. Только с использованием таких промышленных образцов можно начать токсикологические и клинические испытания. «Мы могли бы создать клеточные продуценты антител, но в институте нет технологической базы для их промышленного производства. Тем не менее, в России имеются фармацевтические компании, обладающие необходимыми мощностями и я надеюсь, что какая-то из них возьмется за эту работу. Однако очевидно, что дальнейшее развитие вряд ли будет возможным без четкой государственной позиции. Для примера, компания Regeneron весной получила от правительства США 450 миллионов долларов с обязательством произвести 300 000 доз терапевтических антител», — добавляет ученый.

Мария Фёдорова

Фото предоставлено исследователями



Золотистый сирийский хомячок



НВС

Фото предоставлено пресс-службой НГУ, Елены Трухиной и Юлии Поздняковой