

ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ДИРЕКТОР ИНСТИТУТА
МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ
РАН ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ
РАН, ПРОФЕССОР
Сергей Викторович
Костров



АКАДЕМИК РАН
Евгений Давидович
Свердлов



Молекулярная генетика является одним из краеугольных камней современного здравоохранения. Это одна из наиболее динамично развивающихся областей биологии, и в частности биологии человека. Введение быстрых методов определения последовательностей нуклеиновых кислот в начале 1970-х годов привело к возникновению в конце 1980-х годов проекта «Геном человека», который дал не только понимание организации генетического аппарата человека, но и способствовал развитию сверхмощных технологий анализа геномов и продуктов их функционирования на уровне синтеза РНК (транскриптомов) и белка (протеомов). Скорость разработанных методов анализа чрезвычайно высока. Для сравнения: установление структуры генома человека, начатое в 1989 году, заняло более

12 лет, а сейчас геном отдельного индивидуума расшифровывается в считанные дни. Появилась возможность сравнивать на полногеномном уровне особенности геномов, характерные для различных видов животных и различных этнических групп человеческой популяции, что оказалось чрезвычайно важным для понимания эволюции вообще и эволюции человека в частности. С громадной скоростью расшифровываются геномы различных животных и растений, что создает основу для работ по совершенствованию пород и сортов. С еще более высокой скоростью появляются структуры геномов вирусов, бактерий и одноклеточных организмов, среди которых опасные патогены, вызывающие эпидемии оспы, холеры, чумы, туберкулеза. Знание структур этих геномов позволяет осуществлять направленное конструирование эффективных средств защиты от инфекций, основанных на природных защитных веществах человека, таких как интерфероны, и на вакцинах, наиболее эффективно стимулирующих иммунный ответ.

Понимание того, как отличия в индивидуальных геномах и продуктах их функционирования сказываются на индивидуальных особенностях целого организма, постепенно закладывает основы для персонализированной медицины. Появились лекарственные препараты, основанные на открытии новых биорегуляторов, и принципиально новые подходы к лечению болезней, в которые вовлечены генетические факторы. Перечисленные достижения являются только небольшой выборкой из общего мощного вала результатов, позволяющих говорить о новой постгеномной эре исследований в молекулярной генетике. Данные исследования закладывают фундамент трансляционной медицины, объединяющей три главных компонента, которые до настоящего времени были в значительной степени разобщены:

- фундаментальные исследования, позволяющие понять принципы функционирования организмов в норме и при патологических изменениях;
- перенос (трансляция) результатов этих исследований в область практической медицины для решения проблем здравоохранения;

- создание компьютерных средств обработки важной медицинской информации, позволяющих аккумулировать и обобщать данные истории болезни с целью наиболее эффективной помощи пациентам.

Институт молекулярной генетики Российской академии наук – важное звено в исследованиях в области трансляционной медицины – был создан в 1978 году. В настоящее время в учреждении работают 116 научных сотрудников, среди них 3 академика и 1 член-корреспондент РАН, 22 доктора наук, 69 кандидатов наук. Институт обладает современным оборудованием, позволяющим проводить исследования в области молекулярной генетики на высоком научном уровне.

Основными направлениями научной деятельности Института молекулярной генетики РАН являются:

- 1) структурно-функциональный анализ генов, их нестабильности, эволюции и патологических изменений;
- 2) молекулярные механизмы регуляции экспрессии генетического материала на различных уровнях;
- 3) молекулярно-генетические основы биотехнологических процессов;
- 4) физиологически активные вещества, включая изотопно-меченные, для исследований в области молекулярной биологии, молекулярной генетики и медицины;
- 5) анализ молекулярно-генетических процессов методами биоинформатики и системной биологии.

В институте реализуются исследования на разных уровнях трансляционной медицины:

- фундаментальные исследования, направленные на выявление систем организма, перспективных для развития новых направлений диагностики и терапии болезней ввиду их вовлеченности в патологические процессы, с широким привлечением модельных организмов;
- разработки инновационных диагностических и терапевтических средств, доклинические и клинические испытания новых препаратов;
- внедрение новых препаратов в производство.

По всем трем направлениям сотрудниками получены важные результаты, широко признанные как в России, так и за рубежом.

В отделе под руководством академика РАН В.А. Гвоздева изучается организация и регуляция функционирования геномов. Впервые в мире показано существование в организме насекомых (дрозофил) регуляции экспрессии генов, осуществляемых короткими РНК, – так называемой РНК-интерференции. В настоящее время РНК-интерференция широко используется в фундаментальных исследованиях для направленного подавления экспрессии заданных генов. В рамках исследований, направленных на поиск ингибиторов рака, было отмечено повышенное содержание гена BIRC5 и кодируемого им белка сурвивина практически во всех раковых опухолях и их важная роль в прогрессии рака. В отделе В.А. Гвоздева были созданы конструкции для подавления экспрессии сурвивина с помощью РНК-интерференции и проведен ряд исследований, подтверждающих их эффективность, что открывает потенциальные возмож-

ности для создания практически важных методологий терапии различных видов рака. Исследуются свойства белка, повышенная экспрессия которого наблюдается в разных типах раковых клеток. Показано на модельном объекте, что этот белок обладает двумя отдельными активностями – подавляет перемещающиеся подвижные элементы генома, способные вызывать раковое перерождение, а также участвует в самообновлении стволовых клеток. Эти фундаментальные исследования актуальны в плане развития работ по регенеративной медицине.

В отделе под руководством академика РАН Н.Ф. Мясоедова развиты фундаментальные основы направленного конструирования пептидов с заданными физиологическими свойствами. Это позволило создать оригинальные пептиды семакс, селанк, на основе которых разработаны лекарственные препараты «Семакс» и «Селанк» с ноотропным, нейропротекторным, анксиолитическим действием. Эти препараты нашли широкое применение в клинической практике. Недавно охарактеризована группа пептидов, названная глипролинами, которая представляет большой интерес для фармакологии.

Показано наличие нейропротекторных эффектов у простых глипролинов, что делает их перспективными для создания новых лекарственных препаратов для профилактики ишемии мозга. Трипептид Pro-Gly-Pro обладает антикоагулянтной, фибринолитической и фибриндеполимеризационной активностью, а также антиабетическими свойствами.

Создан ряд пептидов с нейрорегуляторным и анальгетическим действием, отобраны кандидатные пептиды для создания на их основе соответствующих лекарственных препаратов. Развитая концепция конструирования пептидов, исследования механизма тонких физиологических эффектов этих пептидов помогли построить общую методологию создания новых инновационных лекарственных препаратов на основе пептидов, лишенных негативных побочных эффектов.

В лаборатории онкогеномики под руководством академика РАН Е.Д. Свердловва развивается концепция универсальной технологии непосредственного убийства раковых клеток и их метастазов. Этот подход, определенный как «генетическая хирургия», направлен на уничтожение опухолевых клеток путем использования их свойств, характерных для всех раковых клеток. Подход не является молекулярно таргетированным и потому избегает всех недостатков молекулярной таргетной терапии. Он основан на введении в опухолевые клетки гена, превращающего внутри них нетоксичный проагент в токсичный агент. Поскольку все клетки опухоли и ее метастазов, как бы гетерогенны они ни были, непрерывно пролиферируют, реплицируя ДНК, предлагаемый подход, адресуя агенты на реплицирующуюся ДНК, закладывает основу универсальной технологии убийства любых раковых клеток.

В отделе под руководством члена-корреспондента РАН С.В. Кострова исследуются нейротрофины и протеазы как факторы развития и мишени при терапии социально значимых заболеваний, включая рак. Нейротрофины являются гуморальными факторами, регулирующими развитие и функционирование нервной



системы. По-видимому, именно нейротрофины играют ключевые роли в патогенезе многих неврологических заболеваний. Нейротрофины синтезируются в виде пронейротрофинов – протяженных предшественников, содержащих дополнительные пропосредовательности. В отделе впервые показано, что молекулярные механизмы функционирования пропосредовательностей при формировании биологически активных форм нейротрофинов NGF и BDNF человека различны. Обнаружена новая группа протеаз, являющихся вероятными факторами патогенности бактерий. Проводятся также работы по влиянию наночастиц золота и серебра на жизнеспособность бактерий.

В отделе под руководством профессора С.А. Лимборской исследуются молекулярно-генетические основы социально значимых заболеваний и роль генетических факторов в развитии моногенных и мультифакториальных неврологических заболеваний. Установлены возможные молекулярные причины неврологических наследственных болезней, включая спинно-мозжечковые атаксии, торзионные дистонии, миодистрофии, болезнь Вильсона – Коновалова, хорею Гентингтона и наследственные формы болезни Паркинсона. Показан важный вклад делеционных мутаций в гене паркина в развитии спорадических (несемейных) форм болезни Паркинсона. Проводятся исследования особенностей экспрессии генов в мозге в норме, в условиях ишемии и при различных физиологических воздействиях. Полученные результаты важны для ранней диагностики заболеваний, разработки методов лечения и профилактики.

В отделе под руководством профессора В.З. Тарантула проводятся исследования в области, которой уделяется чрезвычайно большое внимание во всем мире, – в области стволовых клеток и их использования в медицине. Это направление открывает совершенно новые перспективы лечения тяжелых заболеваний. Изучаются механизмы наследственных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) с использованием эмбриональных стволовых клеток и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (И.А. Гривенников). Ведется поиск путей к направленной дифференцировке этих клеток в нейрональном направлении. С целью получения безопасного вектора для генной терапии выделены специфические участки генома человека, обеспечивающие длительную автономную репликацию терапевтического гена в клетках млекопитающих (Г.Я. Холодий). Совместно с НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи РАМН проводятся испытания рекомбинантных аденовирусов с терапевтическими генами, предназначенными для лечения ишемии нижних конечностей и бокового амиотрофического склероза.

Институт молекулярной генетики РАН имеет многолетний опыт участия в крупных межведомственных проектах. За последние годы институт участвовал в реализации

различных научных программ в области биомедицины, наиболее крупными из которых были следующие.

Проект «Создание технологии дифференциальной протеомики и ее использование для получения новых противораковых препаратов» в рамках ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям науки и техники» на 2002–2006 годы. Проведенный широкомасштабный скрининг генов терапевтического и диагностического значения позволил сфокусировать дальнейшие исследования на разработке противораковых препаратов с использованием в качестве мишеней воздействия идентифицированных генов, в частности гена сурвивина, универсального ингибитора апоптоза.

Проект «Разработка и выпуск опытных партий новых эффективных направленно-модифицированных терапевтических и диагностических средств постгеномной генерации для использования в онкологической практике» в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России» на 2007–2013 годы.

В этих проектах Институт молекулярной генетики РАН выполнял функцию головной организации.

Кроме того, институт является разработчиком целого ряда лекарственных препаратов, успешно используемых в клинической практике. В частности, освоено выпуск и серийное производство следующих лекарственных препаратов: «Семакс капли назальные 0,1%», «Семакс капли назальные 1%», «Минисем», «Элькар 20% раствор», «Пантогам сироп 10%», «Нооклерин раствор 20%», «Селанк капли назальные 0,15%». На основе разработанной системы детекции и дифференциации четырех видов герпес-вируса человека создан диагностический препарат (набор) для использования в практической диагностике.

Институт молекулярной генетики РАН принял активное участие в более чем 50 различных выставках в России и за рубежом, отмечен 25 медалями и многочисленными дипломами. Только лекарственный препарат «Семакс» был неоднократно отмечен золотыми и серебряными медалями, дипломами на российских и международных выставках. Кроме того, этот препарат получил Гран-при Международного салона промышленной собственности «Архимед», а также ценный специальный приз на II Московском международном салоне инноваций и инвестиций. На престижном Международном салоне промышленной собственности «Эврика», проходящем ежегодно в Брюсселе, препарат «Семакс» и способы его применения для лечения ряда заболеваний человека были неоднократно отмечены дипломами и золотыми медалями.

Институтом организовано закрытое акционерное общество «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», выпускающее разработанные в институте препараты по правилам GMP.