

ДОРОГА В БУДУЩЕЕ: ОТ НУКЛЕОТИДА К ЛЕКАРСТВУ

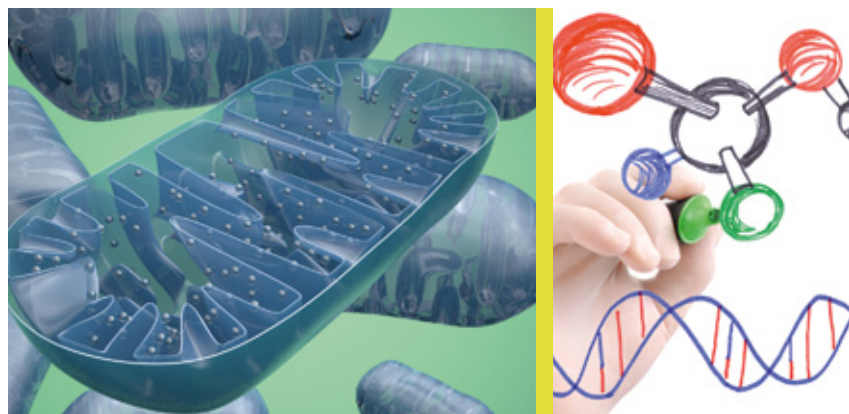


Анатолий Соловьев

Применение нанотехнологий в медицине вызывает все больший интерес, так как помогает внедрить принципиально новые подходы к лечению различных заболеваний. Об этом мы беседуем с Анатолием Соловьевым, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделом экспериментальной терапии и руководителем Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств Государственного учреждения «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины», дважды лауреатом Государственной премии Украины, лауреатом премии Б. Фолкова (США)

— *Какие из нанотехнологий в области медицины можно назвать наиболее впечатляющими?*

— По моему мнению, главной в термине «нанотехнология» является вторая часть — «технология», то есть совокупность методов и процессов, обеспечивающих достижение цели, ради которой она и была создана. В этом плане мне больше импонируют нанотехнологии на основе феномена РНК-интерференции (RNA interference — RNAi). Открытие RNAi существенно изменило наше понимание целого ряда фундаментальных биологических процессов и способствовало созданию нового и мощного инструмента для биологических и фармакологических исследований. Дело в том, что вследствие генетического полиморфизма (неоднородности) человеческой популяции и нашего неумения точно идентифицировать фармакологические мишени в клетке эффективность современной фармакотерапии составляет не более 50–60%. Открытие RNAi позволяет решить эти проблемы.



— *Что представляет собой РНК-интерференция?*

— Это подавление экспрессии (активности) гена на стадии трансляции (осуществляемый рибосомой синтез белка из аминокислот на иРНК) либо нарушение транскрипции (перенос генетической информации с ДНК на РНК) определенных генов. Название феномена появилось благодаря эксперименту с цветком петунии. После искусственного введения в растение генов синтетазы розового и фиолетового пигментов интенсивность окраски цветка не увеличилась, как ожидалось, а, наоборот, уменьшилась, то есть была проведена аналогия с физической интерференцией, когда наложение двух волн вызывает их взаимное ослабление.

— *В каких физиологических процессах наблюдается такой феномен?*

— У простейших РНК-интерференция обеспечивает иммунитет, в частности, защиту от вирусов, у более развитых организмов этот механизм включается в борьбу не только и не столько с внешними, сколько с внутригеномными паразитами, а также становится важнейшим регулятором активности генов. Уже идентифицированы тысячи коротких регуляторных РНК, а механизм РНК-интерференции изучен очень подробно, однако бесспорно и то, что мы наблюдаем пока только верхушку айсберга.

— Какую роль играет РНК-интерференция в биологических исследованиях?

— Ее используют для анализа функций различных генов. Например, с помощью РНК-интерференции систематически инактивировали 5690 генов *C.elegans* и определили те, которые регулируют продолжительность жизни. Удалось обнаружить ген митохондриальной лейцил-тРНК синтетазы и показать, что его мутации ослабляют работу митохондрий и увеличивают продолжительность жизни.

Технологии на основе RNAi становятся важной платформой для проведения исследований в области создания и изучения действия лекарственных средств. Это высокоспецифичный инструмент, способный произвести революцию во всем, что касается открытия и разработки препаратов, начиная с момента идентификации новых мишеней и доказательства обоснованности их выбора и заканчивая лекарственной формой и новыми способами терапевтического воздействия.

— Эту технологию уже применяют?

— Пока существуют только теоретические и экспериментальные предпосылки для ее применения в клинике. В онкологической практике появились так называемые таргетные противоопухолевые препараты на основе моноклональных антител, которые избирательно воздействуют на фармакологическую мишень. Лекарственные средства на основе RNAi будут обладать еще большей избирательностью и эффективностью. Появится возможность использовать RNAi при лечении многих заболеваний, в том числе онкологических. Поскольку рост ра-

— Проводятся ли в Украине фармакологические исследования с применением РНК-интерференции?

— Наша лаборатория совместно с отделом общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ (зав. отд. акад. А. А. Мойбенко) и, прежде всего, доктором медицинских наук В. Е. Досенко выбрала феномен РНК-интерференции как инструмент раскрытия возможного механизма развития артериальной гипертензии, в том числе индуцированной воздействием ионизирующего излучения. Известно, что артериальная гипертензия доминирует среди сердечно-сосудистых заболеваний и основных причин утраты трудоспособности и смертности. Несмотря на интенсивные исследования патогенеза этого заболевания и создание целого ряда новых препаратов — ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, β-блокаторов и др., до сих пор не существует эффективного лекарственного средства для лечения артериальной гипертензии. Причина та же — отсутствие четко идентифицированной фармакологической мишени.

— Уже получены какие-нибудь результаты?

— На первом этапе исследований мы сделали попытку заглушить ген *KCNMA1* и уменьшить экспрессию кальций-зависимых калиевых каналов большой проводимости (BKCa) в сосудах, как это происходит в сердечно-сосудистой системе животных, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. В результате повысилась чувствительность сосудов к норадреналину гидротартрату, а эндотелий-зависимые дилататорные реакции были снижены. Это свидетельствует об уменьшении вазодилаторного потенциала и развитии гиперсократимости сосудистой стенки, то есть налицо все признаки артериальной гипертензии. Увы, достоверного повышения артериального давления у всех экспериментальных животных не отмечено. Причиной этого, очевидно, является отсутствие в миокарде BKCa, поэтому нам не удалось смоделировать сердечный компонент артериальной гипертензии. Однако было доказано, что дефицит BKCa может приводить к развитию повышенной констрикторной способности сосудов, хотя это и не является основным триггерным механизмом развития артериальной гипертензии у облученных животных. Методику блокирования гена BKCa можно использовать для создания экспериментальной модели при изучении специфической активности лекарств-вазодилаторов в ходе доклинических исследований. Следует отметить, что такой эксперимент в условиях *in vivo* проведен нами впервые в мире.

Набравшись опыта, мы приступили к реализации главной задачи — созданию антигипертензивного препарата нового поколения. Ранее нами было установлено, что протеинкиназа С является ключевым ферментом в развитии артериальной гипертензии. Мы создали молекулярную конструкцию на основе плазмиды и siRNA против одной из изоформ протеинкиназы С и ввели ее животным с генетически детерминированной артериальной гипертензией. Результат был более чем впечатляющим: нам удалось восстановить функцию ионных каналов в мембране гладкомышечных клеток и способность кровеносных сосудов к развитию эндотелий-зависимого расслабления, а главное — значительно снизить артериальное давление. При этом важно отметить, что уровень экспрессии протеинкиназы С в сосудистой стенке существенно снизился.

Не исключено, что в будущем артериальную гипертензию (да и другие заболевания) можно будет лечить не только традиционными таблетками, которые блокируют или активируют соответствующие ионные каналы и ферменты, но и путем блокирования генов, отвечающих за экспрессию таких каналов (и/или ферментов). Развитие заболевания можно будет заблокировать подобно тому, как борьбу с сорняками ведут путем удаления корня, а не обрывания отдельных листьев.



ковой опухоли сопровождается нарушением клеточного цикла, а также потерей чувствительности к белкам, вызывающим апоптоз (гибель клетки), с помощью RNAi можно будет выявлять гены, ответственные за клеточный цикл, и противоопухолевые гены в раковых клетках. Уже проведены исследования, которые подтвердили перспективность метода RNAi в подавлении роста и разрушении раковых клеток. Предпринимаются успешные попытки введения вирусных векторов в раковые клетки, что также способствует угнетению их роста. Однако все эти методы лечения находятся пока на стадии доклинических исследований.

Подготовил Руслан Примак