

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ: ПОТРЕБНОСТИ ОБЩЕСТВА И БИЗНЕСА

© 2019 г. Д.В. Морозов*, Р.А. Иванов**, П.М. Гершович***,
Н.Е. Пестова****, М.В. Петрова*****

Биотехнологическая компания "Биокад", Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: morozov@biocad.ru; **E-mail: ivanov@biocad.ru; ***E-mail: gershovich@biocad.ru;

****E-mail: pestova@biocad.ru; *****E-mail: petrovamv@biocad.ru

Поступила в редакцию 03.12.2018 г.

Поступила после доработки 24.12.2018 г.

Принята к публикации 19.02.2019 г.

В настоящее время генетические технологии играют ключевую роль в разработке новых подходов к диагностике и лечению заболеваний. Российские учёные уже успешно внедрили в практику эффективные препараты на основе моноклональных антител и ведут разработки в области CAR-T-терапии и генотерапевтических препаратов на основе рекомбинантных аденоассоциированных вирусов. Также в практику внедряются инструменты генодиагностики, позволяющие существенно повысить эффективность медицинской помощи за счёт персонализированного подхода к лечению заболеваний. Успешное внедрение новейших технологий и современных методов диагностики и лечения невозможно без сотрудничества академической науки и бизнеса. Компании, создающие условия для сотрудничества с академической наукой, привлечения специалистов разного профиля, приближают массовое внедрение генетических технологий, а значит, победу над многими ранее неизлечимыми социально значимыми заболеваниями.

Ключевые слова: генетические технологии, моноклональные антитела, пролголимаб, нетакимаб, иммуноонкология, генотерапия, CAR, CAR-T-терапия, AAV, генодиагностика, секвенирование генома.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-5873895470-474>

Генетические технологии – основной драйвер развития современной медицины и фармацевтики не только на Западе, но и в России. Наша компания уже разработала и внедрила в производство аналоги многих современных биотехнологических препаратов. Разработки обеспечивают импортозамещение, несут большой экономический эффект, но главное – повышают доступность эффективной терапии в России. Например, появление на рынке нашего биоаналога трастузумаба – препарата, жизненно необходимого для значительной части пациентов с раком мо-

лочной железы, – за два года позволило снизить стоимость лечения на 65%. В 2017 г. трастузумаб получило на 68% больше больных, чем в 2015 г., при этом уже на второй год после начала выпуска препарата экономия бюджетных средств достигла 2,5 млрд руб.

После успешного освоения технологии производства биоаналогов мы обладаем всеми необходимыми компетенциями для разработки оригинальных биотехнологических препаратов. В конце 2018 г. наша компания представила результаты II фазы клинических исследований пролголимаба – анти-PD1 препарата, применяемого при метастатической меланоме. Более 30% больных с множественными метастазами демонстрируют выраженное уменьшение размера и числа опухолевых очагов, ещё у трети больных рост опухоли останавливается. У больных, ранее не получавших терапии, частота ответа опухоли на лечение достигает 42%. Ожидается, что выход пролголимаба существенно снизит стоимость лечения пациентов и сделает современные иммуноонкологические препараты доступнее для них. Мы уверены,

МОРОЗОВ Дмитрий Валентинович – генеральный директор ЗАО "Биокад". ИВАНОВ Роман Алексеевич – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по биомедицинским исследованиям и развитию ЗАО "Биокад". ГЕРШОВИЧ Павел Михайлович – кандидат биологических наук, руководитель лаборатории цитологии ЗАО "Биокад". ПЕСТОВА Наталья Евгеньевна – руководитель лаборатории диагностических исследований ЗАО "Биокад". ПЕТРОВА Мария Владимировна – старший партнёр по управлению персоналом ЗАО "Биокад".

что Россия станет первой страной, которая сможет обеспечить инновационным иммуноонкологическим методом терапии всех пациентов с впервые выявленной метастатической меланомой.

Другой оригинальный препарат российского производства – натакимаб, анти-IL17, применяемый для терапии тяжёлого псориаза, – также показал хорошие результаты в рамках клинических исследований. Исследование II фазы показало, что применение натакимаба в течение года позволяет достичь PASI75 (уменьшения площади псориазных бляшек более чем на 75%) у более чем 98% пациентов. Примерно у половины пациентов достигнуто полное исчезновение проявлений псориаза (PASI100). При этом эффект препарата удивительно стабилен: ни у одного из пациентов с "полным ответом" не отмечено повторного появления симптомов заболевания после приёма препарата в максимальной дозе.

В октябре 2018 г. проанализированы результаты 12-недельной терапии псориаза натакимабом в рамках исследования III фазы. В исследовании приняли участие 213 пациентов. Через 12 недель как в группе введения препарата 1 раз в 2 недели, так и в группе введения 1 раз в 4 недели около 80% достигли 75%-ного уменьшения площади псориазных бляшек. В группе плацебо такой эффект не был достигнут ни у одного пациента. Наблюдение за больными продолжается с целью оценки эффективности годового курса терапии.

В исследовании II фазы в рамках терапии натакимабом анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) более чем у 70% пациентов при применении натакимаба в максимальной дозе было достигнуто более чем 40%-ное снижение выраженности симптомов заболевания. Примечательно, что во всех исследованиях безопасность препарата не имела отличий от плацебо.

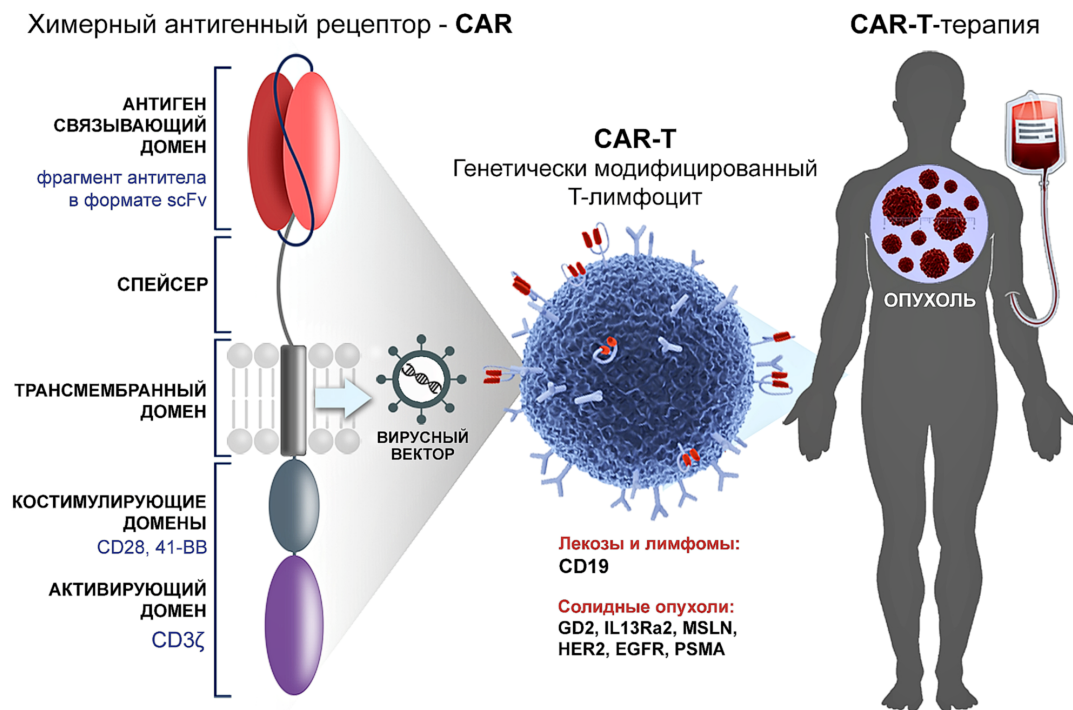
Следующий наш шаг – разработка генотерапевтических лекарственных препаратов, ставшая возможной благодаря активному развитию генетических технологий в последние 10–15 лет. Это новое поколение препаратов, механизм действия которых основан на модификации генетического аппарата клеток человека [1]. Сегодня это единственный эффективный способ борьбы со многими тяжёлыми наследственными заболеваниями, которые прежде считались неизлечимыми [2].

Механизм действия генотерапевтических препаратов основан на проникновении генетической конструкции в клетку, где происходит либо интеграция трансгена в геном, либо его эписомальная (внехромосомная) локализация. На сегодня наиболее удобным инструментом для такой генной терапии считаются аденоассоциированные вирусы (AAV) [3, 4]. Они отличаются безопасностью, отсутствием патогенно-

сти и низкой иммуногенностью для человека. Их используют в качестве системы доставки, и в последние 10 лет это решение стало в генной терапии наиболее распространённым и универсальным. Уже существуют десятки схем доставки трансгенов *in vivo*, в которых применяются рекомбинантные аденоассоциированные вирусы (rAAV) [5]. Создание на их основе отечественных генотерапевтических препаратов для лечения моногенных наследственных заболеваний, не поддающихся традиционному лечению, – гемофилии А и Б [6], миодистрофии Дюшенна [7], спинальной мышечной атрофии [8], глазных патологий [9] и других – одна из важнейших задач для разработчиков на ближайшие годы.

Для эффективной генной терапии нового поколения, которая могла бы применяться при лечении тяжёлых генетических заболеваний, решающее значение имеют поиск и получение новых серотипов rAAV с уникальным тропизмом и с повышенной пакующей ёмкостью. Для создания инновационных векторов доставки в организм пациента "терапевтических генов" ведутся разработки в области улучшения свойств имеющихся природных серотипов вирусных капсидов: придание rAAV-векторам высокой тканеспецифичности, увеличение ёмкости экспрессионной кассеты AAV с целью доставки трансгенов большего размера. Достижение этих целей позволит существенно расширить круг нозологий, поддающихся заместительной генной терапии.

Терапевтические генетические технологии позволили создать новый вид противоопухолевой терапии, основанной на модификации иммунных клеток человека. Этот инновационный метод лечения совмещает в себе технологии клеточной терапии и генной инженерии. Наиболее эффективная адаптивная клеточная иммунотерапия – CAR-T-терапия, основанная на введении в организм пациента аутологических или аллогенных Т-лимфоцитов. Они подвергаются *ex vivo* генетической модификации и экспрессируют на своей поверхности химерный антигенный рецептор (CAR, от англ. Chimeric antigen receptor) [10, 11], способный узнавать опухолевые антигены и связываться с ними. При В-клеточных лимфопрлиферативных новообразованиях CAR-рецепторы нацелены на связывание с маркером нормальных и трансформированных В-клеток поверхностным антигеном CD19. В клинических исследованиях CD19 CAR-T-терапия показывает высокую эффективность в лечении злокачественных новообразований В-клеток (острого лимфобластного лейкоза из В-клеток, неходжкинских лимфом, хронического лимфолейкоза) – до 82% полных ремиссий [12, 13]. В последние 5 лет количество разработок в области адаптивной клеточной им-



Адаптивная клеточная иммунотерапия на основе CAR-T-лимфоцитов

мунотерапии генетически модифицированными Т-лимфоцитами возросло на порядок [14] (рис.).

Полученные на моделях *in vitro* и *in vivo* данные о противоопухолевом эффекте разработанного в России клеточного продукта anti-CD19 CAR-T уже демонстрируют возможность успешного лечения гемобластозов с применением генетически модифицированных Т-лимфоцитов [15]. Сейчас проводятся работы по масштабированию процесса производства CAR-T для запуска программы клинических исследований, а также дальнейшей оптимизации схемы введения клеточного препарата и контроля аспектов безопасности его применения.

Стратегии развития таких препаратов могут быть разнообразны. Но если говорить об отечественной CAR-T-терапии, то, мы уверены, следующим этапом развития технологии станут работы над уменьшением сопутствующих побочных эффектов. Для этого наши учёные ведут поисковые работы по созданию технологий комплексной генетической модификации иммунных клеток человека: выключение экспрессии Т-клеточного рецептора и молекул главного комплекса гистосовместимости, внедрение в CAR-T клетки молекулярных индуцибельных систем "антидотов", тестирование комбинаций CAR-T-терапии с иммуноонкологическими препаратами — моноклиральными антителами, ингибиторами контрольных точек и иммуноцитокинами. Создание универсального CAR-T способно повысить доступность терапии, понизив её стоимость.

Разработки варьируются по степени готовности от доклинических исследований до III фазы клинических испытаний. И мы надеемся, что уже в ближайшие годы российская фарминдустрия одержит победу над ранее неизлечимыми заболеваниями. Создание генотерапевтических препаратов для лечения заболеваний, не поддающихся традиционному лечению, — один из наших важнейших приоритетов.

Ещё одна активно развивающаяся область применения генетических технологий — генодиагностика. Роль генетической информации возрастает при одновременном удешевлении технологий её получения. Одной из областей, где уже используются возможности генодиагностики, является персонализированная медицина. Информация, хранящаяся в геноме человека, позволяет предотвратить развитие множества заболеваний, повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни. Успешным примером её использования можно считать комплексный подход к диагностике онкологических заболеваний, в рамках которого на основе морфологии и "молекулярной сигнатуры" опухоли, опухолевого микроокружения и анализа микробиома формируется индивидуальная комбинация вариантов терапии.

Внедрение современных методов генодиагностики — необходимое условие успешного применения генной терапии. Но её широкое распространение в России невозможно без создания отечественных секвенаторов нового поколения, основанных на новых физических принципах.

Новое оборудование и технологии обеспечат высокое качество и низкую стоимость полногеномного секвенирования, создание собственных баз данных генетической информации и инструментов её анализа, что сделает метод более доступным и, следовательно, более массовым. Именно поэтому сотрудничество коммерческих компаний и академических учреждений в этой высококонкурентной технологической нише нам кажется особенно перспективным. Создание условий для формирования консорциумов специалистов мультидисциплинарного уровня позволит обеспечить широкое распространение технологий получения генетической информации в медицине.

Для реализации проектов по развитию передовых генетических технологий необходимы специалисты с уникальными компетенциями, потребность в которых постоянно растёт. За последние 3 года штат научных сотрудников в компании "Биокад" вырос в 2 раза. Ежегодно компании требуются ещё 150–200 высококвалифицированных сотрудников, способных поддерживать увеличение числа проектов и направлений исследований. Прежде всего это должны быть специалисты в области генетики, клеточной и молекулярной биологии.

Несмотря на высокий уровень подготовки кадров естественно-научного направления, которым славится Россия, академическая наука не всегда успевает за изменениями в фармацевтической отрасли и её потребностями. Именно поэтому мы считаем оптимальной моделью, способной предотвратить недостаток кадров, сотрудничество бизнеса и науки в области обучения. Компания "Биокад" открыта для стажировок студентов различных направлений. Более того, она реализовала более 10 масштабных проектов, среди которых и магистерские программы. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет готовит студентов по направлению "Биомедицина и биоинженерия", Московский физико-технический институт – по направлению "Биоинформатика", а факультет в Пушкинском государственном естественно-научном институте – по направлению "Молекулярная и клеточная биотехнология". Совместные образовательные программы дают фундаментальные университетские знания и обогащают их реальными практическими навыками, которые студенты оттачивают на решении прикладных задач – в процессе работы над реальными проектами компании. Подход показывает отличные результаты: почти все выпускники профильной программы Пушкинского государственного естественно-научного института трудоустроены в компании "Биокад".

Чтобы выстроить полноценную систему образования специалистов, заточенную под практику современной фармацевтики, мы планируем открыть бакалавриат по биоинженерии на базе ведущего вуза Санкт-Петербурга – СПбГУ. Также в 2019 г. в рамках сотрудничества с Новосибирским государственным университетом будут запущены два авторских курса – "Инновационные направления биотехнологии в фармацевтике" и "Редактирование генома".

Именно тесное взаимодействие между академической наукой, образовательными учреждениями и компаниями должно стать ключевым фактором успешного развития российской науки и промышленности в области биотехнологии и биомедицины. Реализация образовательных проектов помогает вести подготовку студентов с учётом потребностей и изменений индустрии, которые произойдут в ближайшие 5–10 лет. Но польза от этого сотрудничества чувствуется уже сейчас: удаётся предоставлять рабочие места для выпускников научных специальностей и почти полностью удовлетворять потребности бизнеса в молодых квалифицированных кадрах, необходимых для запуска инновационных проектов, в том числе внедрения современных генетических технологий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансирование доклинических и клинических исследований препаратов нетакимаб и пролголимаб частично осуществлялось за счёт бюджетных средств, полученных в соответствии с государственными контрактами и договорами субсидий, заключёнными в рамках Федеральной целевой программы "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу".

ЛИТЕРАТУРА

1. Dunbar C.E., High K.A., Joung J.K. et al. Gene therapy comes of age // *Science*. 2018. V. 359. P. eaan4672.
2. Kumar S.R., Markusic D.M., Biswas M. et al. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes // *Mol. Ther. – Methods & Clin. Dev.* 2016. V. 3. P. 16034.
3. Анарцин Е. К., Кнауэр Н. Ю. Методы доставки генетического материала в клетки и возможности их применения в генной терапии // *Гены и клетки*. 2016. № 2. С. 32–41.
4. Naso M.F., Tomkowicz B., Perry W.L., Strohl W.R. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy // *BioDrugs*. 2017. V. 31. P. 317–334.
5. Colella P., Ronzitti G., Mingozzi F. Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy // *Mol. Ther. – Methods & Clin. Dev.* 2018. V. 8. P. 87–104.
6. Doshi B.S., Arruda V.R. Gene therapy for hemophilia: what does the future hold? // *Ther. Adv. Hematol.* 2018. V. 9(9). P. 273–293.

7. Duan D. Systemic AAV Micro-dystrophin Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy // *Mol. Ther.* 2018. V. 26 (10). P. 2337–2356.
8. Parente V., Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2018. V. 11:1756285618754501.
9. Takahashi V.K.L., Takiuti J.T., Jauregui R., Tsang S.H. Gene therapy in inherited retinal degenerative diseases, a review // *Ophthalmic Genet.* 2018. V. 39 P. 560–568.
10. Кулемзин С.В., Кузнецова В.В., Мамонкин М. и др. Основы дизайна химерных антигенных рецепторов // *Acta Naturae* (русскаяязычная версия). 2017. № 1. С. 6–15.
11. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарёв В.Б. Адаптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы // *Онкогематология.* 2017. № 1. С. 17–32.
12. Davila M.L., Sauter C., Brentjens R. CD19-Targeted T-Cells for Hematologic Malignancies: Clinical Experience to Date // *Cancer. J.* 2015. V. 21 (6). P. 470–474.
13. Park J.H., Geyer M.B., Brentjens R.J. CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date // *Blood.* 2016. V. 127 (26). P. 3312–3320.
14. Knochermann H.M., Smith A.S., Dwyer C.J. et al. CAR T-Cells in Solid Tumors: Blueprints for Building Effective Therapies // *Front Immunol.* 2018. V. 9. P. 1740.
15. Петухов А.В., Маркова В.А., Моторин Д.В. и др. Получение CAR Т-лимфоцитов, специфичных к CD19, и оценка их функциональной активности *in vitro* // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2018. № 1. С. 1–9.

GENETIC TECHNOLOGIES FOR MEDICINE: THE DEMANDS OF SOCIETY AND BUSINESS

© 2019 D.V. Morozov*, R.A. Ivanov**, P.M. Gershovich***,
N.E. Pestova****, M.V. Petrova*****

Biotechnology company CLSC "Biocad", St. Petersburg, Russia

*E-mail: morozov@biocad.ru; **E-mail: ivanov@biocad.ru; ***E-mail: gershovich@biocad.ru;

****E-mail: pestova@biocad.ru; *****E-mail: petrovamv@biocad.ru

Received: 03.12.2018

Revised version received: 24.12.2018

Accepted: 19.02.2019

Genetic technologies play a key role in the development of new approaches to the diagnostics and therapy of diseases. Russian scientists who have already successfully developed effective drugs based on monoclonal antibodies are elaborating new products in the field of CAR-T-therapy and recombinant adeno-associated viruses-based gene therapy. In addition, implementation of gene diagnostics into practice allows increased efficiency of medical care through a personalized approach to the treatment of diseases. Successful implementation of new technologies and novel diagnostic and treatment methods is impossible without the cooperation of academic science and business. Companies that create favorable conditions for the cooperation with academic science and attracting specialists of various profiles are bringing the mass adoption of genetic technologies, and therefore, enabling victory over many previously incurable, socially significant diseases.

Keywords: genetic technologies, monoclonal antibodies, prolgolimab, netakimab, immuno-oncology, gene therapy, CAR, CAR-T-therapy, AAV, gene diagnostics, genome sequencing.