Николай Нифантьев:

«ИССЛЕДОВАНИЕ СЛОЖНЫХ УГЛЕВОДОВ — ОСНОВА ДЛЯ ПРОРЫВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ»

Николай Эдуардович Нифантьев родился 12 октября 1958 г. в г. Красноярске. В 1980 г. окончил химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова. В том же году поступил в очную аспирантуру Института органической химии им. Н.Д. Зелинского АН СССР, в котором работает до настоящего времени. В 1984 г. защитил кандидатскую, а в 1995 г. — докторскую диссертацию. В 1988 г. в составе авторского коллектива удостоен премии Ленинского комсомола в области науки и техники за работу «Химический синтез регулярных природных полисахаридов — растительных гликанов и бактериальных гексозаминогликанов».

Основные исследования посвящены синтезу, структурному и конформационному анализу олиго- и полисахаридов, изучению механизмов реакций гликозилирования, медицинской химии и рациональному дизайну лекарственных соединений, включая конъюгированные вакцины и низкомолекулярные блокаторы рецепторов (свыше 200 статей, обзоров, глав в книгах и патентов). Является членом редколлегий журналов «Биоорганическая химия», «Известия Академии наук, серия химическая» и «Journal of Carbohydrate Chemistry» (США). Руководит созданным им в 1994 г. новым подразделением ИОХ, в настоящее время — лаборатория химии гликоконъюгатов.

Николай Эдуардович, на заседании Президиума РАН, посвященном разработке инновационных фармпрепаратов, прозвучало сообщение о синтетической онковакцине, полученной в вашей лаборатории. Расскажите подробнее об этом препарате.

— Принцип создания онковакцины основан на том, что на онкоклетках специфически представлены особые типы углеводных соединений, которые называют онкоассоциированными антигенами. С помощью вакцинации можно индуцировать иммунную защитную реакцию, направленную на онкоантигены, а вместе с ними и на раковые клетки.

Необходимо отметить, что онкоантигены являются аутоантигенами человека, поэтому иммунная реакция против них очень слаба. Для преодоления этого ограничения химикам приходится использовать особо сложные белки-носители, которые усиливают иммунный ответ.

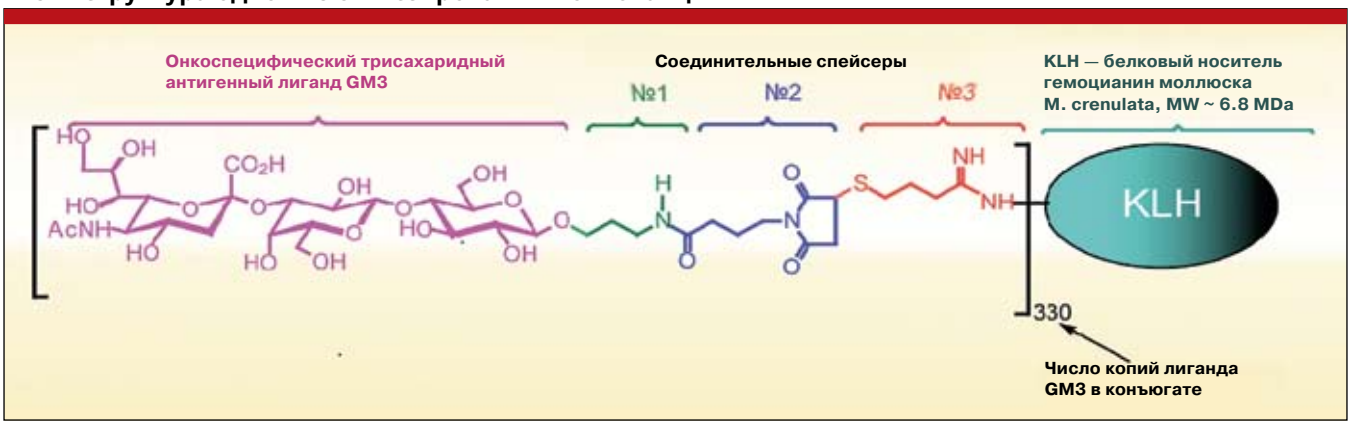
В частности, для создания онковакцин в качестве такого носителя обычно используют очень крупный белок KLH из морского моллюска, имеющий молекулярный вес около 7 млн дальтонов. После присоединения к нему сотен олигосахаридных онкоантигенных лигандов через сложную систему соединительных спейсеров образуется еще более крупная конструкция (рис. 1).

Мы начали свои исследования с получения конъюгированных вакцин на основе онкоантигенов, экспрессированных на меланоме, глиоме и других онкоклетках.

Иммунологическое исследование коньюгатов проводится в институте иммунологии под руководством академика Р. В. Петрова в лаборатории профессора Р. Н. Степаненко. Результаты исследования, полученные в настоящее время, выглядят перспективно.

Сейчас мы работаем над получением новой группы конъюгатов уже с другими онкоантигенами, в том числе специфическими для клеток рака молочной железы.

Рис. 1. Структура одной из синтезированных онковакцин



Насколько эффективным может быть действие онковакцин?

— Наиболее эффективным представляется использование онковакцин в качестве профилактического средства и на начальных этапах развития опухоли, а также после хирургического удаления опухолей. В любом случае, онковакцинация, как и онкотерапия современными методами, является элементом сочетанного лечения с использованием разных лекарственных средств. Над разработкой некоторых инновационных онкотерапевтических средств мы также работаем.

В чем заключается их действие?

— Рак является сложным и многоэтапным заболеванием. Точнее сказать, это широкая группа заболеваний, которые часто только внешне имеют какие-то похожие проявления, но протекают по очень разным механизмам. Именно поэтому нельзя создать одно универсальное лекарство против рака.

Для разных типов клеток, для разных видов опухолей и для опухолей на разных стадиях развития критически важными могут быть разные биологические процессы. По этой причине терапевтическая стратегия предотвращения онкологического заболевания, лечения онкологического заболевания на ранней фазе, фазе развития и поздней стадии, как и на этапе протекающего в отдельных случаях метастазирования, будет разная.

К примеру, при образовании метастазов одним из ключевых этапов является агрегация раковых клеток. Поэтому мы разрабатываем методы стереонаправленного синтеза природных олигосахаридов, которые участвуют при протекании этих процессов. Далее изучается топология их взаимодействия с комплиментарными белками, при котором происходит сцепление раковых клеток, а затем, с помощью современных методов компьютерного дизайна, создаются эффективные блокаторы клеточной агрегации. По такой схеме нами уже синтезирован целый ряд углеводных блокаторов онкоассоциированных лектинов, в том числе относящихся к классам галектинов и селектинов, играющих важную роль при образовании метастазов.

Кроме того, мы занимаемся созданием углеводных блокаторов ангиогенеза — образования новых кровеносных сосудов. Ангиогенез критичен для развития опухоли, так как по кровеносным сосудам идет доставка кислорода и остальных питательных веществ для ее роста. В лаборатории активно ведутся исследования природных антиангиогенных полисахаридов и работаем над созданием их олигосахаридных синтетических аналогов, обладающих способностью блокировать ангиогенез, что показано в экспериментах in vitro и in vivo.

По отдельности, каждый из перечисленных выше процессов, важен при развитии рака. Поэтому сочетанное применение соответствующих блокаторов может увеличить эффективность онкотерапии.

Расскажите о вашей новой разработке, связанной с использованием природных низкомолекулярных соединений, содержащихся в древесине.

— Мы достаточно давно занимаемся исследованием не только углеводов, но и других природных соединений, например, тетрапирролов, лигнанов, флавоноидов и стильбенов. На основе индивидуальных компонентов экстрактов древесины мы разрабатываем блокатор эстрогенового рецептора, одного из важнейших элементов клетки, который активирует ее рост.

Блокирование эстрогенового рецептора, в случае так называемых гормонзависимых видов рака (рак молочной железы, простаты, легкого, прямой кишки и других), будет предотвращать развитие опухоли. Нами создан метод препаративного выделения такого активного соединения, на основе которого сейчас разрабатывается соответствующий лекарственный препарат.

Осталось найти ресурсы для сертифицированной разработки и наработки лекарственной формы и проведения полного комплекса доклинических и клинических испытаний.

Каков срок реализации проекта?

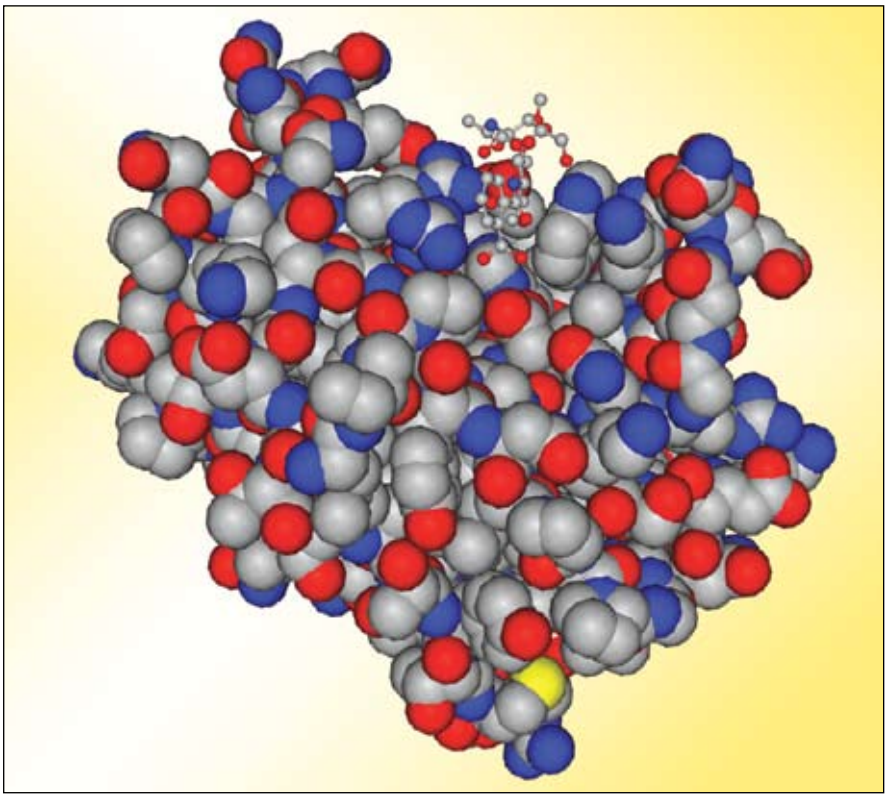
— Процесс разработки лекарственных препаратов и период клинических и биологических испытаний занимает несколько лет, ускорить его можно только на отдельных этапах, но не во время клинических испытаний, проведение которых задается правилами.В данном проекте мы продвинулись уже достаточно далеко в разработке химической технологии, механизма действия, формы применения, возможной дозировки и в других не менее важных вопросах.

Есть ли технологические препятствия в получении нового препарата?

— Для создания производства необходимо наличие целого ряда технологий. В частности, если мы говорим о лесохимии, то мы нуждаемся в технологиях сортировки и тонкого измельчения древесины — до консистенции пудры, что технически весьма непросто.

Следующая проблема — собственно экстракционное извлечение вещества и его очистка от балластных примесей. Это также требует специального оборудования, в том числе и для фильтрования экстрактов и их быстрого упаривания с последующей регенерацией растворителей.

В России на сегодняшний день нет предприятий, располагающих всем перечисленным оборудованием. В этом вопросе мы, в первую очередь, возлагаем надежды на сотрудничество с «Корпорацией Биотехнологии» (ГК «Ростехнологии»), которая намерена создать производство по биотехнологической переработке древесины.



Структура докинг-комплекса галектина-3 (белок раковых клеток) с углеводным ингибитором.

Как можно охарактеризовать уровень ваших разработок в сравнении с мировыми достижениями в данной области?

— Известны три основных типа биополимеров: нуклеиновые кислоты, белки и углеводы. Более простыми для синтеза и структурной характеристики являются нуклеиновые кислоты, ощутимо более сложными — белки, но еще несопоставимо более сложными — углеводы. Именно поэтому в биологии и фармацевтике значительно более разработано регулирование биологических процессов, связанных с участием нуклеиновых кислот.

С 80-х годов прошлого столетия до настоящего времени достигнут значительный прогресс в области создания биотехнологических белковых лекарств, а разработка препаратов на основе углеводов только развивается.

Так что в своих работах мы идем вполне в ногу со временем, а целый ряд сложных соединений, например новый тип циклических олигосахаридов, углеводные антигены ряда возбудителей госпитальных инфекций, активаторы роста нейритов, нам удалось синтезировать первыми. Не вызывает никакого сомнения, что исследование сложных углеводов создает основу будущих блокбастеров фармацевтического рынка.

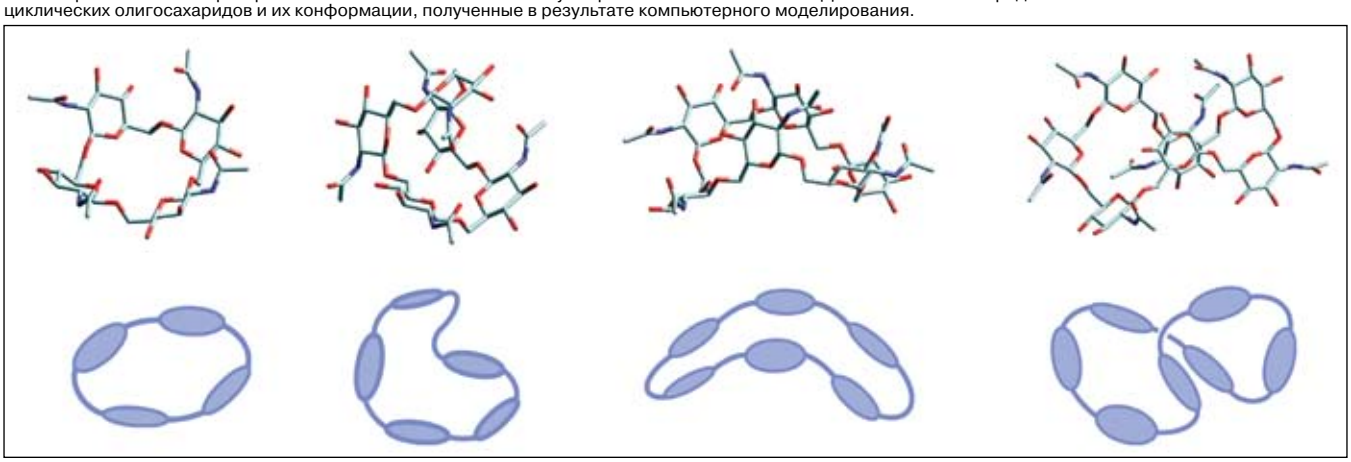
Первые представители этих инновационных лекарств уже появились на рынке, например, блокаторы нейроминидазы вируса гриппа и синтетические аналоги фрагментов гепарина. Не могу не отметить — синтез одного из них, состоящего из шестнадцати модифицированных моносахаридных звеньев, включает около восьмидесяти химических стадий, что, наиболее вероятно, является рекордом сложности при производстве лекарств.

Как вы думаете, когда будут созданы лекарства на основе разрабатываемых в вашей лаборатории соединений?

— Создание новых лекарств занимает достаточно длительное время и сопряжено с многочисленными факторами риска, которые могут прекратить испытания отобранных соединений в любой момент многоступенчатого процесса. С таким результатом нам уже доводилось сталкиваться, но в нашем активе есть и положительный пример — противораковый препарат, в разработке которого мы принимали непосредственное участие, был недавно разрешен в странах ЕС. Так что мы смотрим в будущее с обоснованным оптимизмом.

И последний вопрос: может ли быть проведена разработка ваших препаратов в рамках обсуждаемой сегодня программы Фарма-2020?

— Сложный вопрос. Мне доводилось обсуждать отдельные наши соединения с некоторыми разработчиками этой программы, в рамках которой предусмотрены ресурсы на создание инновационных лекарств, в том числе и фактически с начальных этапов.

Ряд наших соединений вызвал интерес, например обсуждавшийся выше продукт, который мы выделяем из древесины. Его важным достоинством является потенциал для импортозамещения, что является одной из основных задач программы. Когда будет разработан список требуемых типов препаратов, мы сможем принять активное участие в выполнении этой государственной программы. ■

Синтезированные в лаборатории химии гликоконъюгатов Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН представители нового класса циклических олигосахаридов и их конформации, полученные в результате компьютерного моделирования.