

**В журнале Forbes, одном из наиболее авторитетных и известных экономических изданий в мире, аналитическая статья посвящена развитию биотехнологии в России (Forbes, дата обращения 7 июля 2017 г.)**

«Потребности в качественных лекарствах растут, при этом обеспечение препаратами пока далеко не соответствует показателям развитых стран», – отмечает обозреватель издания в статье, озаглавленной «Золотые молекулы: как в России развиваются биотехнологии».

На мировом фармацевтическом рынке зафиксирован едва ли не первый в истории случай, когда российская компания продает собственную молекулярную конструкцию иностранной компании. Речь идет о передаче американской компании Asyrqian Therapeutics права на использование молекулы, разработанной американским подразделением группы компаний «Р-Фарм» (R-Pharm Overseas). Стоимость сделки не разглашается, но эксперты предполагают, что когда препарат выйдет на рынок, отчисления лицензионных вознаграждений с продаж могут достичь нескольких десятков миллионов долларов в год.

Данный прогноз основан на неуклонном росте рынка биотехнологий, который находится в прямой зависимости от «клинической картины» мира. В XXI веке она складывается из сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, возрастных недугов, а также наследственных и редких болезней разной этиологии. Мир борется с масштабными вирусными инфекциями, демографическим старением населения, а также стремится к активному долголетию и повышению качества жизни.

Население планеты уже приближается к 7,5 млрд. человек. В связи с ростом числа потребителей меняется и структура потребления, увеличивается перечень социально-значимых заболеваний, связанных со старостью. Активно развивающихся биофармацевтических компаний в мире не больше десяти, а этого недостаточно для удовлетворения растущего спроса населения планеты.

Мировые расходы на исследования и разработки (R&D) в области биомедицины, по данным Industrial Research Institute (IRI), за последние десять лет увеличились втрое и в 2016 г. составили 169,3 млрд. долл. При этом 85% ресурсов прихо-

дится на биофармацевтический сектор. Таким образом, медицина по затратам на исследования и разработки стремится к лидерству, уступая лишь IT (Information and Communication Technologies), расходы на исследования и разработки которых достигли 204,5 млрд. долл. в 2016 г.

Ожидается, что биофармацевтические производства внесут существенный вклад в рост индустрии в течение следующих семи лет. По оценкам экспертов, высокий спрос на персонализированные лекарства, поддержка со стороны властных структур и рост числа пациентов, страдающих острыми заболеваниями, станут ключевыми факторами роста во всем мире. Также значительно вырастут доходы на сервисном рынке биотехнологий, что будет обусловлено увеличением числа клинических исследований и испытаний, проводимых биотехнологическими и фармацевтическими компаниями.

Как биотехнологии развиваются в России? Принята госпрограмма «Фарма-2020», в которую за пять лет уже вложено порядка 50 млрд. руб. Она предусматривает увеличение рыночной доли лекарств российского производства и рост числа инновационных компаний в фармацевтике и медицине. Уже сегодня в России насчитывается 18 кластеров биотехнологической, фармацевтической и медицинской промышленности. Объем фармацевтического рынка, по данным исследовательского центра IPT Group, в 2016 г. составил 1,2 трлн. руб., за 2017 г. прирост составит еще 6–7%, а за 2018 г. – 9%.

При этом возможности рынка будут продолжать расти. Согласно последним исследованиям Росстата, население России стремительно стареет, доля людей в возрасте старше 60 лет уже в 2017 г. составит 19,4%, а к 2020 г. достигнет величины около 20,7% от общего числа жителей. В связи с этим потребность в качественных лекарствах в России растет, а обеспечение препаратами пока далеко не соответствует показателям развитых стран. Так, в США потребление лекарств на душу населения составляет примерно 300 долл. в год, а в России этот показатель едва доходит до 120 долл.

Способствовать развитию рынка фармацевтических средств в нашей стране должна программа «Инвестиционный лифт», участниками которой стали «РВК», «Роснано», Фонд «Сколково», ВЭБ, МСП Банк. С другой стороны, систему

поддерживают активно создаваемые региональные венчурные фонды и общественные организации, например, Российская ассоциация венчурного инвестирования, а также специализированная площадка Московской биржи для высокотехнологичных компаний «Рынок инноваций и инвестиций», венчурный фонд «Биопроцесс Кэпитал Партнерс» и Центр высоких технологий «ХимРар», который является бизнес-инкубатором для производства инновационных лекарств. В области биотехнологии особая роль отводится Инновационному центру «Сколково» (кластер «Биомед»), «РВК» и «Роснано».

В декабре 2015 г. российским правительством принято постановление об ограничении госзакупок импортных лекарств, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Согласно этому документу, после 31 декабря 2016 г. импортный препарат не может участвовать в госзакупках, если есть аналогичное предложение хотя бы от двух отечественных поставщиков. Также государством было выделено более 2 млрд. руб. на поддержку трансфера зарубежных технологий в биофармацевтике.

Как развиваются глобальные игроки? Один из основных трендов последних лет в мировой фармацевтической отрасли – патентный обвал, при котором лекарства-блокбастеры теряют патентную защиту и на рынок выводятся их аналоги (дженерики). В 2017 г. патентную защиту потеряют 18 брендованных лекарственных препаратов с общим объемом продаж свыше 26,5 млрд долл., о чем сообщает FiercePharma со ссылкой на аналитическую записку эксперта аналитической компании Sanford C. Bernstein Тима Андерсона. Эксперт предупреждает о новом патентном обвале. По его мнению, пик придется именно на текущий год. Среди препаратов компаний «большой фармы» с наибольшим риском эксперт называет Rituxan (Roche), Advair (GlaxoSmithKline), Humalog и Cialis (Eli Lilly), Vyetta (AstraZeneca), Viagra (Pfizer), а также Vytorin компании Merck & Co (за пределами США и Канады – MSD).

Одним из способов выступить наравне с крупными фармацевтическими компаниями, но с минимизацией затрат являются венчурные инвестиции, которые позволяют российским производителям лекарств получать права на инновационные препараты и активно обновлять портфель разработок. Этим путем пошла компания «Фармстандарт», в 2016–2017 годах вложившая 41,2 млн. долл. в биофармацевтические стартапы в США и Канаде. Компания нарастила свою

долю в стартапе Argos Therapeutics Inc. (производит препараты для лечения онкологических заболеваний) и канадской EnGene Inc. (производит препараты для генетической терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, диабета, гемофилии) до 32,1% и 9,46% соответственно, а также купила 9,5% американской Avelas Biosciences. По сложившейся практике, интеллектуальные права на полученные разработки с большой вероятностью в итоге окажутся у России.

**Американское Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) готово одобрить метод генной терапии для лечения лейкоза (*New York Times*, дата обращения 12 июля 2017 г.)**

Консультативный совет Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендовал регулятору одобрить применение первого в стране лекарства для лечения рака с помощью генетически модифицированных клеток самого пациента. Американские СМИ назвали это событие «окном в новую эру медицины». На заседании совета FDA в качестве наглядного подкрепления рекомендуемому методу лечения присутствовали родители 12-летней Эмили Уайтхед. Пять лет назад девочка приняла участие в клинических испытаниях в Детской больнице Филадельфии (Children's Hospital of Philadelphia). Серьезные побочные эффекты – высокая температура, резкое падение кровяного давления и застои в легких – чуть не убили Эмили, но из реанимации она вышла без ракового заболевания и в этом состоянии пребывает до сих пор.

Если FDA примет рекомендации, что вполне вероятно, то это будет первый в США случай выхода на рынок генной терапии. До этого в Европе в 2013 г. подобный подход был одобрен в виде разрешения на использование голландско-итальянского препарата Glybera для лечения тяжелого заболевания, связанного с нарушением жирового обмена.

Препарат производства швейцарской компании Novartis, вынесенный на рассмотрение FDA, разработан для борьбы с острым лимфобластным лейкозом – раком крови у детей и молодых пациентов. В-клеточный лимфобластный лейкоз – самый распространенный вид рака среди американских детей. Если FDA одобрит средство генной терапии Novartis, то воспользоваться им смогут и совсем юные пациенты в возрасте от 3 лет.

Суть терапии, получившей название CTL019, заключается в том, что у пациента забирают его собственные Т-клетки (которые составляют часть иммунной системы), замораживают, отвозят на завод фармкомпании, с помощью специально модифицированного вируса иммунодефицита человека помещают в них ген, помогающий убивать злокачественные клетки (это может занять несколько недель), снова замораживают, отвозят в клинику и вводят обратно пациенту, где они размножаются и начинают бороться с больными В-клетками. Сейчас на изготовление препарата для одного больного уходит 22 дня.

В исследованиях генная терапия показала многообещающие результаты. До лечения данным препаратом пациенты были на пороге смерти и не реагировали на другую терапию. Одной дозы продукта хватило испытуемым для продолжительной ремиссии, а возможно, и излечения. Из 63 пациентов, участвовавших в клинических испытаниях Novartis с апреля 2015 по август 2016 года, у 52 пациентов (82,5%) наступила ремиссия, у 11 человек случился рецидив, 11 прошли дополнительное лечение. Терапию нельзя назвать полностью безопасной: у некоторых пациентов она вызывает гриппоподобные симптомы (иногда достаточно серьезные) и судорожные приступы. Поэтому такую терапию планируется применять, когда стандартное лечение не работает, и поэтому данные побочные эффекты считаются оправданными.

**Мягкая искусственная сетчатка впервые создана в лаборатории (*Scientific Reports* 7, Article number: 46585 (2017))**

Искусственная мягкая сетчатка может ознаменовать появление нового поколения неинвазивных бионических глазных имплантатов. Синтетическая сетчатка воспроизводит функцию своего биологического аналога, хорошо сочетаясь при этом с тканями остальных частей глаза.

Сетчатка – это внутренняя оболочка глаза, на которой миллионы светочувствительных клеток, называемых фоторецепторами, регистрируют световые частицы фотоны, поступающие через зрачок. Когда фотон попадает на сетчатку, фоторецепторы преобразуют свет в электрические сигналы, проходящие по зрительному нерву в головной мозг, интерпретирующий эти сигналы и в конечном счете формирующий нашу зрительную картину мира. Так происходит в случае нормального зрения. Однако есть генетические

мутации, которые могут привести к дегенерации сетчатки, например, к заболеванию под названием пигментный ретинит, при котором фоторецепторные клетки отмирают. Это означает, что они не в состоянии преобразовывать свет в сигналы, которые должен анализировать головной мозг. В таком случае могла бы помочь искусственная сетчатка, выполняющая функции природной.

Биоинженер Ванесса Рестрепо-Шильд (Vanessa Restrepo-Schild) из Окфордского университета (University of Oxford) в Великобритании с коллегами создала синтетический заменитель сетчатки в виде квадратной решетки из четырех капель гидрогеля на каждой стороне, содержащего бактериородопсин – светочувствительный белок, который производят одноклеточные микроорганизмы археи. Капли в такой решетке можно уподобить пикселям в фотографии; в данном случае они имитируют самую простую сетчатку с очень низким разрешением. Лабораторные опыты показали, что эта биоинженерная конструкция способна регистрировать простые изображения в серой шкале в соответствии с характеристиками света, которым ее облучают. Безусловно, это еще не ретинальный имплантат, но, как считают авторы, его прообраз. «Синтетический материал может генерировать электрические сигналы, которые стимулируют нейроны во внутренней части глаза точно так же, как и сетчатка», – говорит автор исследования.

Это не первая синтетическая сетчатка, которую пытались создать ученые, конструирующие бионические глаза, но первый мягкий вариант на водосодержащем носителе, который не должен вызывать нежелательной реакции тканей глаза при имплантации.

«Человеческий глаз невероятно чувствителен, поэтому инородные тела, например, металлические имплантаты, могут вызвать воспаление. А биологический материал мягкий, он основан на гидрогеле и более «дружелюбен» к естественной среде глаза», – сказала В. Рестрепо-Шильд.

Исследователь подала патент на свою технологию. Следующая ее цель — попытаться расширить функцию искусственной сетчатки, чтобы она смогла «распознавать» разные цвета. Синтетическая сетчатка тестировалась пока только в лабораторных условиях. В ближайшее время исследователь собирается провести тесты на животных, а затем на добровольцах, имеющих глазные болезни.

**Сообщение о множественных непредвиденных мутациях, выявленных после применения методики геномного редактирования CRISPR, отразилось на рынке ценных бумаг биотехнологических компаний, а само исследование подверглось критике за отсутствие корректных контрольных образцов (*The Scientist*, дата обращения 7 июня 2017 г.)**

Обнаруженная несколько лет назад у бактерий система CRISPR-Cas9 начала широко распространяться как экспериментальный метод направленного редактирования генетической последовательности, имеющий большие медицинские перспективы. Быстрый и точный метод CRISPR не только помогает изучать роль генов в развитии заболеваний, но имеет мощный генно-терапевтический потенциал, потому что с его помощью можно убирать или восстанавливать поврежденные гены, а не только вносить новые. Однако данные, полученные в Медицинском центре Колумбийского университета (Columbia University Medical Center) и опубликованные в журнале *Nature Methods*, показали, что применение этой технологии чревато возникновением сотен непредсказуемых мутаций. Как отмечает портал Genetic Engineering & Biotechnology News, это важное открытие появилось в критическое время, если учесть, что система CRISPR достигла фазы клинических испытаний в качестве молекулярного инструмента. Первые клинические испытания метода уже начались в Китае; в США они намечены на следующий год.

Ученые всегда допускали мысль о несовершенстве методов геномного редактирования, и для проверки последствий применения системы CRISPR был создан специальный компьютерный алгоритм, который выявлял в геноме участки, теоретически подверженные случайному воздействию фермента Cas9, связанному с редакторской системой. Последовательности ДНК анализировали с помощью этого алгоритма, а затем изучали наличие реальных делеций и инсерций (выпадения и вставок) в геноме после редактирования, сравнивая с контрольной последовательностью. Обычно частота непредвиденных мутаций при таком анализе оказывалась довольно низкой. Эта процедура является обычной для клеток или тканей, культивируемых *in vitro*.

Однако в исследовании адъюнкт-профессора офтальмологии, патологии и клеточной биологии Стивена Цана (Stephen Tsang) с коллегами

была использована полногеномная последовательность двух живых мышей, у которых с помощью CRISPR была проведена корректировка гена, вызывающего слепоту. Цан с коллегами сравнили геномы мышей, вылеченных от слепоты методом редактирования генома, с общедоступными образцами мышинного генома. Наряду с успешно выправленным целевым геном у этих животных обнаружили более полутора тысяч одонуклеотидных мутаций и более 100 крупных делеций и инсерций. Ни одна из этих модификаций не была предсказана упомянутым алгоритмом. Авторы же утверждают, что даже одонуклеотидная замена может иметь большое значение.

Авторы статьи Стивен Цан и др. посчитали чрезвычайно важным ознакомить научное сообщество с потенциальными рисками всех побочных мутаций, вызванных системой CRISPR. Анализ непредвиденных эффектов метода CRISPR был опубликован в журнале *Nature Methods* в конце мая 2017 г. под названием «Непредвиденные мутации после редактирования CRISPR-Cas9 *in vivo*».

В ответ на сообщение об исследовании, в котором было показано, что применение набирающей популярность методики геномного редактирования сопряжено с большим, чем предполагалось, количеством непредвиденных мутаций, инвесторы начали продавать свои доли в биотехнологических компаниях, которые строят бизнес на основе метода CRISPR. Акции в некоторых случаях упали в цене на 15%. Сообщая об этом, издание *The Scientist* задается вопросом, оправдана ли эта паника. Ученые и компании, разрабатывающие подходы к практическому использованию редактора генома, считают, что такая реакция не оправдана, указывая на уязвимость представленных данных.

Проблема нашумевшего исследования, по мнению критиков, в том, что авторы сравнивали геномы всего лишь двух прошедших геномное редактирование грызунов не с геномами родственных мышей, которые не подвергались этой процедуре, а с последовательностями из базы данных, полученными в других лабораториях, а это некорректный контроль.

Число непредвиденных мутаций, десятикратно превышающих ожидаемое количество, ученые объясняют тем, что предсказательный алгоритм, нацеленный на участки генома, кодирующие белки, может упускать мутации, которые затрагивают регуляторные области.

**Новый подход к решению проблемы устойчивых к антибиотикам бактерий обсуждался на конференции по геномному редактированию; он предполагает использование модифицированных вирусов (*Nature News, дата обращения 21 июня 2017 г.*)**

На прошедшей недавно конференции в Биг-Скай, штат Монтана (Big-Sky, MT, USA), посвященной методу CRISPR, несколько компаний представили сообщения о генно-инженерных бактериофагах, нацеленных на специфические бактерии. Клинические испытания терапии устойчивости к антибиотикам с использованием этих бактериофагов должны начаться в будущем году. В доклинических испытаниях, которые провели исследователи компании Locus Biosciences из Северной Каролины, модифицированные бактериофаги спасли мышей, которые могли погибнуть от различных устойчивых к антибиотикам инфекций. Фаговая терапия бактериальных инфекций, в частности вызванных стафилококком, уже много лет применяется в Грузии и в Польше; антибактериальные фаговые препараты созданы и в России. Эти вирусы поражают определенные штаммы бактерий, и их влияние на микробное сообщество организма значительно меньше, чем эффект антибиотиков. Применение фаговых препаратов в целом считается безопасным. Однако фаговая терапия как таковая развивается медленно отчасти потому, что она основана на применении природных вирусов, которые не подлежат патентованию. Кроме того, бактерии могут быстро приобретать устойчивость к природным фагам, что заставляет ученых находиться в постоянном поиске новых вариантов, способных победить фагоустойчивые штаммы, а регулирующие органы – постоянно рассматривать все новые и новые варианты фаготерапии и бесконечно выдавать разрешения, как отмечает Nature News. Для того чтобы преодолеть эти трудности, Locus и другие компании создали фаги, которые обращают иммунную систему бактерий, т. е. природную систему CRISPR, против самой бактериальной клетки.

Исследователи Locus вставили в фаги фрагмент ДНК с инструкциями для синтеза внутри бактериальной клетки модифицированной РНК-гида, или проводника, которая находит ген устойчивости к антибиотикам. Как только такой фаг инфицирует бактерию, а РНК-проводник свяжется с геном устойчивости, бактерия, как она это обычно делает при встрече с фагом, начинает производить нуклеазу под названием Cas3. В дан-

ном случае этот фермент разрушает собственную генетическую последовательность, придающую устойчивость к антибиотикам, а со временем и всю ДНК, что приводит к гибели клетки. Французская компания Eligo Bioscience представила несколько иной подход, также связанный с самоуничтожением антибиотик-устойчивой бактерии. Она оснастила фаг последовательностью ДНК, кодирующей РНК-проводники, которые с помощью другой бактериальной нуклеазы, Cas9, обеспечивают удаление всех инструкций для генетической репликации бактерии, что запускает механизм ее саморазрушения.

**Генная инженерия приблизила использование водорослей для производства биопластика (*Nature Biotechnology, published online June 19, 2017 г.*)**

Водоросли привлекательны для создания возобновляемого источника энергии по ряду причин; в частности, они способны к росту в соленой воде, что позволяет экономить пресную воду. В последнем номере журнала Nature Biotechnology представлены результаты исследования Института Крейга Вентера (J. Craig Venter Institute) и компании Synthetic Genomics Inc., которые показывают, как путем геномного редактирования можно повысить продукцию липидов – основы биодизеля – в микроводорослях вида *Nannochloropsis gaditana* более чем вдвое без существенного подавления роста штамма. Работа выполнена совместно с нефтяной компанией Exxon Mobil.

Водоросли *N. gaditana* уже применяются в биотехнологической промышленности для получения жирных кислот, и в предшествующих исследованиях было показано, что биосинтез жиров и жироподобных веществ увеличивается в условиях голодания аквакультуры по азоту. Однако этот успех сопровождается сдерживанием роста водорослей, что сказывается на продуктивности по липидам. Поэтому перед учеными стоит задача добиться сверхпродукции липидов при сохранении способности к накоплению биомассы водорослей.

Авторы публикации сообщают о повышении уровня липидов в водорослях путем генетической «настройки» превращения углерода. Для этого они, проанализировав последовательности РНК, присутствующей в клетках водорослей в условиях голодания по азоту, сначала выявили 20 факторов транскрипции – предполагаемых негативных регуляторов синтеза липидов. Затем

с помощью популярного метода редактирования CRISPR-Cas9 они внесли мутации в гены восемнадцати из этих регуляторов. В одном случае отключение регуляции привело к тому, что в липиды стали превращаться не 20% углерода, как в водорослях дикого типа, а от 40% до 55%.

Однако мутант характеризовался медленным ростом. РНК-интерференция, при которой генетическая информация как бы «заглушается» малыми молекулами РНК, хоть и привела к определенному снижению продуктивности, но позволила вернуться к нормальной скорости роста. Количество липидов при этом все равно было вдвое выше, чем у обычных водорослей того же вида.

Липидное сырье, производимое водорослями, может быть переработано на обычных нефтеперерабатывающих предприятиях, и полученное топливо по энергоемкости не отличается от традиционного дизельного топлива.

Компании ExxonMobil и Synthetic Genomics являются партнерами по исследованиям в области биоэнергетики с 2009 г. Однако, как сказано в заявлении энергетической компании, несмотря на нынешний положительный результат, до промышленного применения данной технологии еще далеко.

*Материалы рубрики подготовлены  
М.З. Аствацатурян*