

Сибирские ученые создали нейтрализующие антитела к коронавирусу

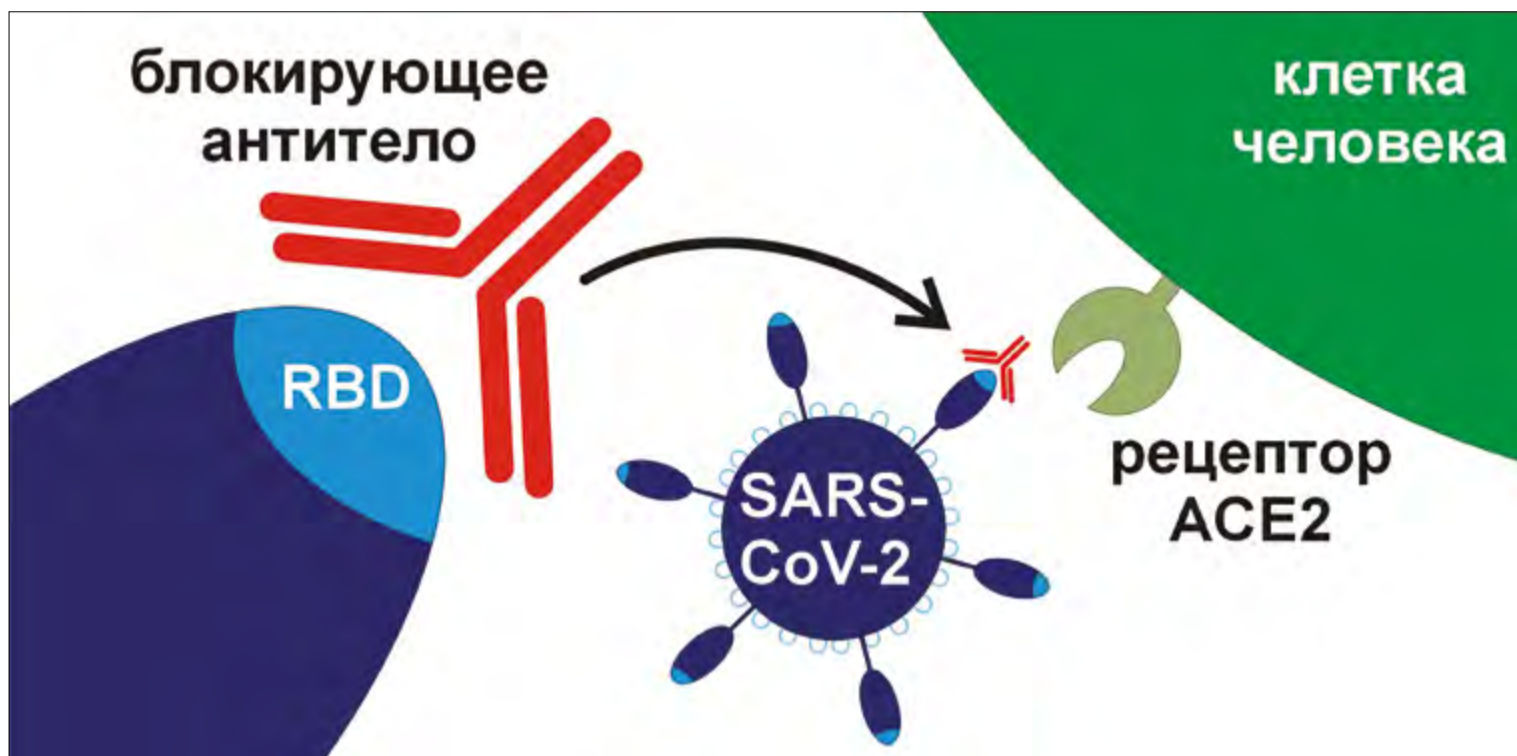
Исследователи из Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН впервые в России получили антитела, нейтрализующие коронавирус SARS-CoV-2. Руководитель лаборатории иммуногенетики доктор биологических наук Александр Владимирович Таранин — о том, почему это важно и как антитела приблизят разработку вакцины.

Не секрет, что в настоящее время инструментальной терапии медиков, занимающихся лечением больных с тяжелым течением COVID-19, достаточно ограничен. Разработкой препаратов и подходов, позволяющих снизить смертность, активно занимаются лаборатории и компании по всему миру. Один из вариантов противовирусной терапии — использование моноклональных антител, способных специфически узнавать вирусные частицы и обеспечивать их уничтожение силами иммунной системы.

Известно, что за счет вакцинации мы защищены против множества вирусных инфекций, но вакцины против ряда более хитрых, высокоизменчивых патогенов, таких как ВИЧ-1 и вирус гриппа, пока не созданы. В отсутствие эффективной и безопасной вакцины, способной обеспечить защиту от заражения коронавирусом хотя бы на год-два, важно иметь возможность быстро разработать и применять подходы, снижающие тяжесть COVID-19 и делающие это заболевание нелетальным. Так, зарубежными и российскими медиками было показано, что переливание больным плазмы от донора с высоким титром антител позволяет быстрее справиться с инфекцией и не дать болезни перейти в тяжелую форму. В то же время с использованием плазмы есть определенные проблемы. «Во-первых, это ее большой объем и чужеродность для пациента. Во-вторых, существует риск переноса других инфекций. В-третьих, это доступность — число подходящих доноров пока относительно невелико. Ну и наконец, далеко не у всех переболевших COVID-19 формируется мощный антителенный ответ, а из тех, у кого он формируется, далеко не у всех есть достаточно тех самых редких антител, способных нейтрализовать вирус и не дать ему попасть в клетку-мишень. Стандартизация и строгий отбор таких сывороток являются ключевым элементом успеха для экспериментальной терапии коронавирусной инфекции», — рассказывает Александр Таранин.

В ИМКБ СО РАН получили панель из 28 антител, узнающих небольшую, но крайне важную для вируса SARS-CoV-2 часть поверхностного белка, так называемый рецептор-связывающий домен. Именно за счет этого кусочка своей «короны» вирус и опознает те клетки, которые он собирается заразить. Соответственно, если с этим местом поверхностного белка связывается антитело, то оно, с одной стороны, мешает вирусу связаться с клеткой-мишенью и проникнуть в нее, а с другой — показывает остальным клеткам иммунной системы, что данную частицу нужно немедленно уничтожить. Из созданных 28 антител было отобрано несколько кандидатов, способных прочно и специфически связаться с этим ключевым элементом коронавируса.

Чтобы получить эти антитела, были взяты образцы крови нескольких анонимных доноров, перенесших COVID-19 в тяжелой форме. Работу по подбору доноров провели сотрудники Федерального научно-клинического центра специали-



Моноклональное антитело не дает вирусу связаться с клеткой и проникнуть в нее

зированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России — из более чем пятисот человек они отобрали несколько доноров с максимальными титрами антител. Из них были выделены В-лимфоциты — клетки, которые производят антитела, — причем были выделены именно В-лимфоциты, производящие антитела против поверхностного белка коронавируса. «С использованием клеточного сортера мы смогли поместить каждый интересующий нас В-лимфоцит в отдельную пробирку и таким образом прочитать гены, кодирующие антитела. Затем такие антитела были наработаны в необходимом для проведения экспериментов количестве. В частности, мы проверили, насколько они хорошо связывают вирусный S-белок, способны ли конкурировать за связывание вируса с клеточным рецептором и могут ли блокировать проникновение коронавируса в клетку, то есть обладают ли целевым свойством вируснейтрализации», — поясняет ученый.

В Новосибирске только у Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» есть возможность работать с живым патогеном — коронавирусом SARS-CoV-2, — поэтому в ИМКБ СО РАН для оценки нейтрализующих свойств антител использовалась технология так называемых псевдовирусов. Этот метод опирается на создание полностью безопасного для исследователей аналога коронавируса, способного заражать клетки только один раз, и делать это именно за счет оболочечного белка коронавируса, к которому ученые института разработали антитела. В лаборатории были специально сконструированы клетки, несущие на своей поверхности рецептор для вируса, белок ACE2. Рецептор ACE2 — главные ворота для проникновения вируса в клетки организма. Используя такую искусственную систему, ученые проверяют, способны ли антитела блокировать проникновение псевдовirusа или нет. Это

достаточно хороший метод, он надежен в отсутствие возможности работать с живым аутентичным коронавирусом и является золотым стандартом, принятым во всем мире.

На следующем этапе необходимо проверить свойства антител на живом вирусе. Возможно, при испытании на животных будут использоваться созданные в ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН» восприимчивые к этому патогену мыши. «Я думаю, что мы обратимся к коллегам. Золотистые сирийские хомячки, кстати, тоже восприимчивы, и их можно использовать для этой цели. Трудность в том, что для заражения животных нужно договариваться с лабораторией, которая может работать с живым вирусом. Это следующий этап нашей работы, без которого использовать моноклональные антитела для человека нельзя. Так же как и с вакциной, нужно провести определенную серию испытаний и убедиться в безопасности и эффективности. То, как скоро начнутся испытания, зависит от того, найдем мы финансирование или нет. Доклинические и клинические исследования — это очень дорогое удовольствие. До сих пор мы работали исключительно за счет собственных ресурсов, без какой-либо поддержки от государства», — отмечает Александр Владимирович.

В настоящий момент уже опубликовано больше десятка работ в ключевых научных журналах (Science, Nature, Cell, Immunity) по получению такого рода антител. Это направление считается одним из очень важных. Дело в том, что вирусы мутируют, и есть опасность, что именно тот район, который распознается антителом, исчезнет у мутировавшего вируса, и защитное свойство будет потеряно. Поэтому для терапевтических нужд стараются использовать минимум два антитела или коктейли из нескольких. В случае со смесями антител вероятность того, что вирус мутирует, нивелируется.

Одной из слабо изученных сторон коронавируса является возможность анти-

телозависимого усиления инфекции, то есть более тяжелого течения болезни после того, как человек единожды переболел или был вакцинирован. Дело в том, что часть вакцин против коронавирусов кошек, свиней, SARS-CoV-1, MERS-CoV показали неоднозначный результат: вакцинированные животные при встрече с настоящим вирусом погибли от невероятно сильной воспалительной реакции. Их иммунная система работала не в качестве защиты, а наоборот, усиливала воспаление. По этой причине многие специалисты высказывают серьезные опасения. Иммунный ответ и его характер ни в коем случае не должны приводить к усилению инфекции при заражении вакцинированного человека.

«Поиск антител и создание вакцин — два параллельных процесса. Учитывая то, какие силы сейчас брошены на создание вакцины и вообще в эту область, в течение года-двух решение этой проблемы будет найдено. Антитела необходимо получать еще и потому, что, когда есть много нейтрализующих антител против разных частей вируса, мы можем еще и разобраться, какие из этих антител безопасны, а какие могут участвовать в антителозависимом усилении, найти причину. Благодаря моноклональным антителам можно разобраться, зависит ли это от специфичности антител, какой детерминант и какой эпитоп на вирусе они связывают, от каких свойств антитела это всё зависит. Когда ученые с этим разберутся, будет гораздо проще создать высокоэффективную и безопасную вакцину», — считает Александр Таранин.

Работу проводили сотрудники лаборатории иммуногенетики: С. В. Гусельников, А. А. Горчаков, К. О. Баранов, С. В. Кулемзин, Т. Н. Беловеж, О. Ю. Волкова, Н. А. Чикаев, Л. В. Мечетина, А. М. Наякшин, неоценимый вклад по подбору доноров внесли исследователи из ФНКЦ ФМБА России под руководством В. П. Баклаушева.

Мария Фёдорова
Изображение предоставлено
исследователями