

# Про коронавирус и не только

В Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН прошла школа-конференция «Геномные технологии в получении вируснейтрализующих антител». О том, что сейчас происходит с коронавирусом, на какой стадии находятся исследования лекарств против него и сохраняют ли свою эффективность вакцины, мы поговорили с одним из организаторов школы, заведующим лабораторией инженерии антител ИМКБ СО РАН кандидатом биологических наук **Сергеем Викторовичем Кулемзиным**.



С. В. Кулемзин

— Что происходит сейчас с коронавирусом? В разгар пандемии ученые говорили про два варианта развития событий. Согласно первому, мутирующий вирус будет становиться всё более опасным, по второму — летальность SARS-CoV-2 постепенно снизится, и мы будем болеть им как обычным ОРВИ. Можно ли говорить, что всё пошло по второму сценарию?

— Хотя у многих уже есть иммунитет к SARS-CoV-2, существуют исследования, которые постарались вычислить летальность новых штаммов более-менее чисто, и она действительно оказалась в несколько раз ниже, чем у уханьского или дельта-вариантов. Этот факт некоторые специалисты объясняют тем, будто естественная эволюция вируса всегда идет таким образом, что он становится менее летальным. По-видимому, это не совсем так, и с SARS-CoV-2 нам просто повезло.

У вируса в организме две задачи: воспроизвести максимально много собственных геномов и максимально долго прожить в организме, уклоняясь от иммунной системы. Также ему важно передать себя как можно большему числу носителей. Предполагается, что лучше всего передаются легкие варианты вирусов, ведь после инфекции такими вариантами человек себя неплохо чувствует, везде ходит и заражает максимальное количество окружающих.

Однако в случае с SARS-CoV-2 много заражений происходит еще в бессимптомную фазу. Мы вполне можем себе представить, что появляется штамм, который обладает большей летальностью, но при этом лучше передается в начале болезни, и тогда он тоже способен закрепиться. Поэтому нельзя говорить, что все вирусы постепенно становятся менее опасными. Например, вирус оспы за сотни лет своего существования не стал добрей по отношению к человечеству. То же самое с корью, полиомиелитом.

— Появились ли какие-то новые данные о долгосрочных последствиях коронавируса?

— Работ, посвященных этой тематике, очень много. Общая тенденция их такова, что мы недооцениваем долгосрочные последствия от перенесения SARS-CoV-2. Есть исследования наших коллег из Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России (Москва), показываю-

щие, что значительное количество людей, которые переболели коронавирусом даже в средней, среднетяжелой форме, имеют неврологические последствия. Много работ, указывающих на связь SARS-CoV-2 со всплеском аутоиммунных заболеваний.

Долговременных последствий коронавируса много, и некоторые из них трудно поддаются коррекции, как, например, неврологические осложнения. Возможно, это связано с нейротропностью этого вируса, видимо, он способен поражать некоторые клетки нервной системы.

— Если коронавирус так быстро мутирует, насколько действенны сегодня имеющиеся прививки («Спутник V» и другие)?

— Это один из тех вопросов, которые мы сейчас с коллегами изучаем. Здесь важна широта нейтрализации: насколько много вариантов могут нейтрализовать пациенты, которые имеют ту или иную историю предварительно перенесенного заболевания? Эти исследования еще идут, но уже можно сказать: если человек получил только одну полную прививку «Спутник V» (два укола), то ему целесообразно поставить еще и «Спутник-лайт». У нас это называется ревакцинацией, но, по сути, речь идет о завершении полного курса вакцинации. Третья прививка важна, чтобы у человека индуцировать хорошие нейтрализующие антитела.

Конечно, мы видим четкую закономерность в отношении того, что новые варианты SARS-CoV-2 прививка нейтрализует хуже. При этом у привитых людей заболевание всё-таки переносится ощутимо легче по сравнению с непривитыми. А если человек был привит и переболел, то его иммунный ответ становится очень мощным. Поэтому вариант сочетания вакцинации и естественно перенесенного заболевания оказывается максимально эффективным для нейтрализации новых вариантов.

— Почему в России до сих пор нет вакцин от новых вариантов SARS-CoV-2?

— Здесь всё оказывается не так просто: пока нет соответствующих законодательных инициатив. Вообще, нужны ли вариант-специфичные вакцины от SARS-CoV-2, не совсем понятно. Штаммы меняются очень быстро. Грубо говоря, сейчас мы будем делать вакцину от омикрона, но когда она пройдет все согласования и появится на рынке, доминирующим станет какой-нибудь следующий штамм. В этом смысле гораздо целесообразней не гоняться каждый раз за новым вариантом вакцины, а работать над тем, чтобы иммунный ответ был широким.

Такие исследования уже ведутся. В одних случаях ученые на животных моделях проверяют, что будет, если иммунизировать комбинации одновременно разных вариантов. Это может позволить получить иммунный ответ к каким-то участкам SARS-CoV-2, одинаковым у раз-

ных штаммов. В других работах изучают, как внутримышечная вакцина сочетается с назальной. Возможно, именно последняя позволит нам очень хорошо защититься от новых вариантов SARS-CoV-2.

— Не опасно ли вакцинироваться слишком часто?

— У нас нет хороших научных данных о том, что будет, если человек привит три-четыре раза и после этого поставит пятую прививку, шестую. Точно так же нет никакой фактуры по побочным эффектам. Похоже, нам сейчас сильно поможет назальная вакцина. Она локально инфицирует слизистые, за счет чего происходит полная имитация инфекции SARS-CoV-2, которая начинается тоже на слизистых. Почти наверняка такая прививка будет переноситься ощутимо легче. В России уже есть две зарегистрированные назальные вакцины.

— На какой стадии сейчас находится проект вируснейтрализующих антител ИМКБ СО РАН?

— Мы переключились на поиск широко нейтрализующих антител. Когда летом 2020 года мы получили нашу панель, там было 14 моноклональных антител, нейтрализующих вирус. Потом появился вариант дельта, и мы бросились проверять наши антитела в отношении него. Эффективными оказались как минимум три из них. Затем пришел омикрон, против него сработало всего одно антитело. То же самое происходит на рынке фармпрепаратов. Изначально там было какое-то количество моноклональных антител, однако они все отсеиваются и отсеиваются, и сейчас мы уже видим, что из зарегистрированных в 2020 году антител нет ни одного, которое было бы эффективно сейчас.

Очевидно, что в такой гонке с коронавирусом нам не выиграть. Поэтому мы приняли решение искать антитела, нейтрализующие максимально широкий спектр вариантов. Сейчас у нас есть кандидат, которого мы проверили на все варианты омикрона и видим нейтрализацию против каждого из них. Мы рассчитываем, что это будет некое широко нейтрализующее антитело, и собираемся проводить для него доклинические исследования. Также планируем продолжить поиск подобных антител и изучать фундаментальные механизмы их работы. В нашем арсенале должно быть несколько широко нейтрализующих антител, воздействующих на разные участки S-белка SARS-CoV-2, чтобы всегда можно было выбрать из них то, которое будет рабочим.

— Какие есть еще кандидаты на лечение коронавируса?

— В ИМКБ СО РАН таких исследований нет, но и в России, и в мире ведется работа над созданием малых молекул, которые

будут блокировать какие-то аспекты метаболизма вируса SARS-CoV-2. Эти исследования двигаются с большей или меньшей эффективностью.

— Какие вопросы обсуждались на школе-конференции «Геномные технологии в получении вируснейтрализующих антител»?

— Тематика конференции не ограничивалась только SARS-CoV-2. Главный научный сотрудник Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН доктор биологических наук **Нина Викторовна Тикунова** в своем пленарном докладе освещала вопросы подавления иммунной системы для использования онколитических вирусов. Два других пленарных доклада рассматривали клинические вопросы, связанные с тем, как протекает сейчас SARS-CoV-2, а также иммунизацию и терапию SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (например, с онкогематологией).

Одна из секций была посвящена иммунологии SARS-CoV-2, то есть тому, как у людей формируется иммунный ответ, как можно его изучать, почему на разные штаммы вируса он разный. На другой обсуждались белковые агенты, как классические, так и наноантитела для нейтрализации разных вирусов (не только SARS-CoV-2, но и бешенства, вируса Эбола). На заключительной секции рассматривалось создание продуцентов в клетках. Казалось бы, это просто: сделать клеточную линию, которая будет секретировать много антител. Но фундаментальные вопросы, как заставить клетку нарабатывать очень много белка, включают в себя много исследований в области геномики, регуляции экспрессии генов.

— Будет ли нынешняя изоляция России мешать исследованиям SARS-CoV-2, созданию противоковидных вакцин и препаратов?

— Этот вопрос может разложиться на два. Первый, чисто технический, касается снабжения реактивами и оборудованием. Второй связан с тем, что любая наука должна быть интегрирована в мировую. Сильной изоляции в научном плане, за редкими исключениями, пока не наблюдается. А в плане снабжения реактивами и оборудованием сложности уже есть. Пока во многом мы опираемся на старые запасы.

Финансирование конференции было осуществлено из гранта Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2021-1086 «Технологическая платформа экстренного создания средств профилактики и терапии вирусных инфекций на примере SARS-CoV-2-нейтрализующих антител», выделенного в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы.

Беседовала Диана Хомякова  
Фото Александры Федосеевой,  
иллюстрация на обложке  
с сайта freepik.com