

Источник:

http://elementy.ru/novosti_nauki/432588/Nobelevskaya_premiya_po_fiziologii_i_medicine_2015/t3140741/Nobelevskie_premii

Нобелевская премия по физиологии и медицине — 2015



Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине 2015 года. Слева направо: Уильям Кэмпбелл (William C. Campbell), Сатоси Омуре (Satoshi Ōmura) и Ту Юю (Youyou Tu)

5 октября были объявлены лауреаты Нобелевской премии в области физиологии и медицины за 2015 год. Половина премии присуждена американцу ирландского происхождения Уильяму Кэмпбеллу и японцу Сатоси Омуре за их исследования в области лечения заболеваний, вызванных паразитическими червями. Вторая половина премии досталась китайке Ту Юю за открытие новых методов лечения малярии. По традиции, торжественное вручение медалей и сертификатов на денежные премии состоится 10 декабря, в день смерти Альфреда Нобеля.

Сатоси Омуре, Уильям Кэмпбелл и ивермектин

Когда Уильяму Кэмпбеллу позвонил представитель Нобелевского комитета, чтобы сообщить о присужденной премии, Кэмпбелл не поверил и попросил чем-нибудь подтвердить, что это не розыгрыш. А когда уверился в том, что это не шутка, сказал, что было бы честнее, если бы премию получил не он, а весь его коллектив. Когда же из Нобелевского комитета позвонили Сатоси Омуре, то тот сообщил, что почтительно принимает награду, но опять-таки, в этом заслуга не столько его, сколько всех, кто работал вместе с ним.

Уильям Кэмпбелл и Сатоси Омуре номинированы на Нобелевскую премию за изобретение и продвижение в мировую медицинскую практику антигельминтного препарата ивермектина. Химически ивермектин является макроциклическим лактоном, или макролидом. Биография этого препарата, если следовать хронологии, примерно такова.

В середине 70-х годов XX века Сатоси Омура, возглавлявший тогда Группу по исследованию антибиотиков в Институте Китасато в Токио (Antibiotics Research Group at Tokyo's Kitasato Institute), начал исследования микроорганизмов с антигельминтной активностью. Для этого японские микробиологи использовали новую методику выделения почвенных актиномицетов. Затем они проводили предварительное тестирование *in vitro* — проверяли действие микроорганизмов на культуры нематод *Nematospiroides dubius*. Сатоси Омуре удалось организовать исследовательский консорциум государственных и частных научных групп. Туда вошла, в частности, группа Уильяма Кэмпбелла из компании Мерк и Ко. Выделенные в японских лабораториях культуры, показавшие антигельминтный потенциал, отсылали в лабораторию Кэмпбелла. Там из штаммов массово выделялись химические вещества с предположительным антигельминтным действием. Но эти вещества один за другим оказывались токсичными для животных-хозяев.

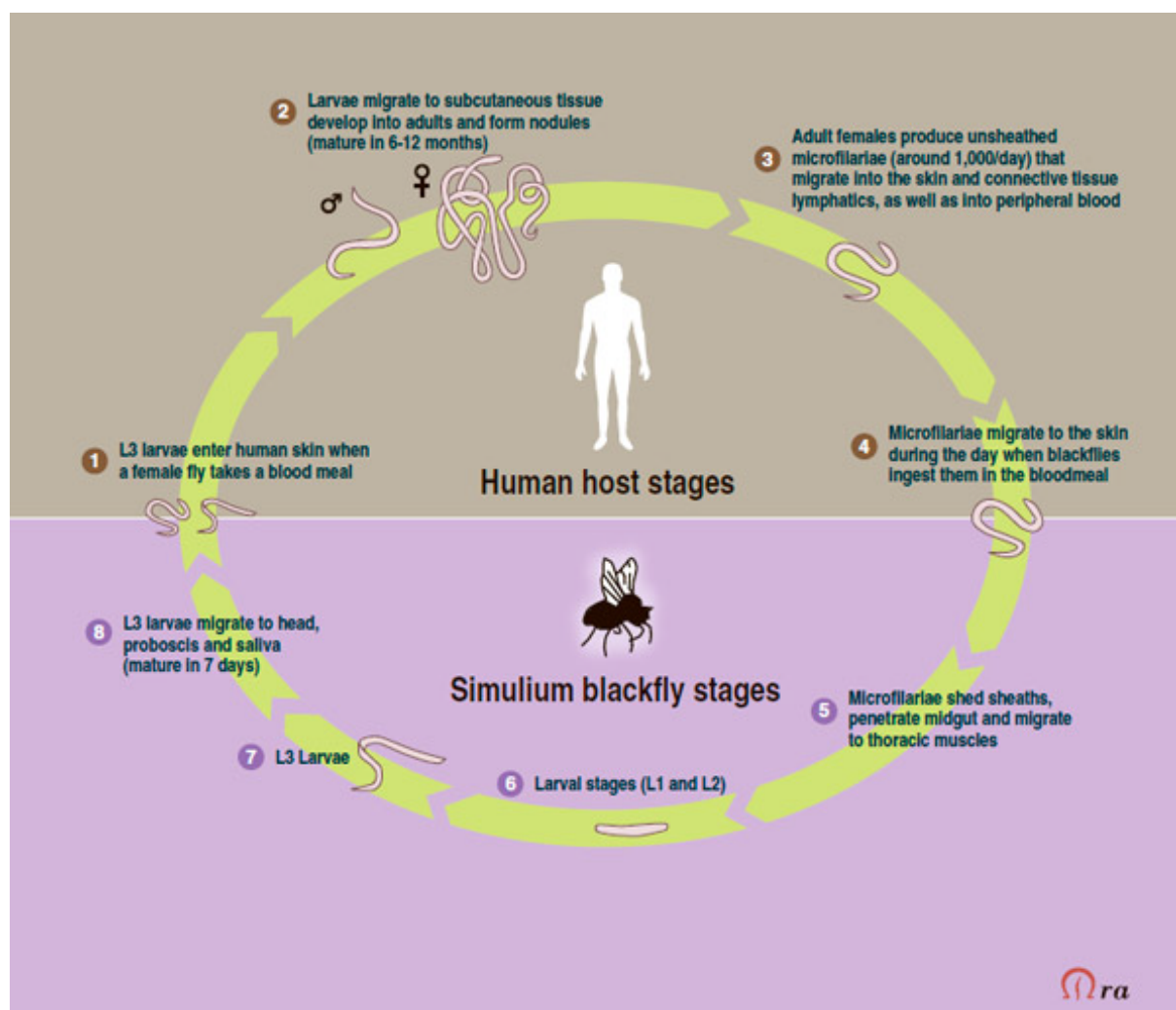
Тогда в лаборатории Кэмпбелла было принято решение испытывать присланные штаммы сразу на токсичность и антигельминтную активность. Иными словами, вводить штаммы зараженным мышам, затем в течение следующей недели отслеживать состояние мышей и динамику их зараженности. Таким образом, можно сразу оценить и токсичность, и антигельминтную эффективность. За полтора года были опробованы тысячи штаммов. И среди них нашелся один многообещающий штамм — *Streptomyces avermitili*. Интересно, что этот микроорганизм обнаружен только в одном образце почвы в Японии и больше нигде в мире его найти не удалось. Химики в лаборатории Кэмпбелла выделили из штамма *Streptomyces avermitili* активный антигельминтный агент, назвав его авермектином. Разведение авермектина в 8 раз не снижало лечебную эффективность, но полностью снимало токсичность.

Именно с этим веществом и начали работать. Сначала вывели с помощью направленного отбора штамм, у которого выработка авермектина была в 500 раз выше первоначальной. С такими характеристиками уже можно было подумать о технологическом производстве препарата. Параллельно шли испытания авермектина на специфичность: с какими паразитами этот препарат срабатывает и для каких хозяев он безвреден. Как выяснилось, авермектин срабатывал для очень широкого круга нематод, насекомых и клещей. По мере изучения химических и антипаразитарных свойств действующих составляющих авермектина, Кэмпбелл с коллегами выявил ключевую структуру, которая обеспечивала его эффективность. Это помогло создать препарат ивермектин — синтетическое производное на основе авермектина, которое обладало повышенной действенностью.

Как показали дальнейшие исследования, действие ивермектина основано отчасти на специфическом блокировании глутамат-зависимых Cl^- -ионных каналов (glutamate-gated chloride channels) у нематод и членистоногих. Поскольку этот вид нейромедиаторов широко распространен у членистоногих и нематод, новый препарат оказался востребованным и для лечения паразитарных инфекций у животных, и как инсектицид в растениеводстве. У млекопитающих ивермектин не проходит гемато-энцефалический барьер и, кроме того, имеет слабое сродство с соответствующими малочисленными рецепторами, поэтому для млекопитающих ивермектин безвреден.

Почти сразу, уже в 1981 году, ивермектин был запущен в производство и показал себя как надежное средство для лечения паразитарных заболеваний в ветеринарии и как сильнодействующий инсектицид в сельском хозяйстве. Это был первый препарат, работающий и против эндо- и против эктопаразитов. В частности, в Бразилии, где зараженность скота клещевыми инфекциями достигала 80%, результативность применения ивермектина оказалась исключительно высокой. Продажи ивермектина в первые годы и в течение следующих 20 лет оценивались на уровне 1 миллиарда долларов, а это говорит само за себя.

Следующий этап исследований ивермектина связан с его медицинским применением. В 1978 году Кэмпбелл обратил внимание на одну работу, проведенную в его лаборатории, — действенность ивермектина против нематоды *Onchocerca cervicalis*, вызывающей онхоцеркоз лошадей. *Onchocerca cervicalis* — это нематода, близкая по биологии к зловещей *Onchocerca volvulus*, которая вызывает у людей так называемую речную слепоту. В 70-е годы, по оценкам ВОЗ, примерно 18 миллионов человек в 34 странах Африки, Южной Америки и Аравийского полуострова страдало от этого паразита, и около полумиллиона в результате потеряли зрение. Речная слепота была названа одной из восьми самых массовых и тяжелых тропических болезней. Безопасного лекарства от нее в то время не было: для крупных фармацевтических компаний оказывалось невыгодно вкладывать деньги в разработку лекарственных препаратов для беднейшего населения планеты. В конце 70-х было образовано несколько международных программ для решения этой проблемы. В частности, рассматривалась возможность распыления инсектицидов в местах размножения мух, которые служили переносчиками нематод.



Жизненный цикл нематоды Onchocerca volvulus. Рисунок из статьи A. Crump, S. Omura, 2011. Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: the human use perspective

Другая часть программ была направлена на адаптацию лабораторных животных для тестирования препаратов против речной слепоты — ведь только человек является конечным хозяином *Onchocerca volvulus*, а другие животные, например мыши, к этому паразиту не восприимчивы. И такие модельные животные были созданы. Уильям Кэмпбелл, осведомленный о проблеме речной слепоты, на свой страх и риск послал образец ивермектина в Австралию, где содержались такие модельные животные. Ивермектин показал исключительно высокую эффективность. Уильям Кэмпбелл сделал доклад об этом

исследовании на заседании совета Мерк и Ко. Руководство компании его одобрило и начало финансирование испытаний препарата для лечения речной слепоты.

Международные программы изначально были не слишком настроены поддерживать эту инициативу, потому что предполагалось, что при хороших результатах Мерк потребует непомерные суммы за свое лекарство. Кроме того, было мало надежды, что ивермектин сработает не только на личинках-микрофиляриях, как это было при лабораторных испытаниях, но и на взрослых нематодах. Поэтому первые две серии испытаний в 1980–1983 годах были проведены исключительно силами Мерк. Затем, однако, оценив перспективы препарата, массовую третью и четвертую серии испытаний препарата вместе с Мерк проводили и различные международные организации. В ходе испытаний было показано, что для излечения пациент должен принимать одну дозу ивермектина ежегодно или два раза в год. Это полностью излечивает заболевшего.

В 1985 году Мерк объявила, что для пациентов с речной слепотой и государственных программ, нацеленных на борьбу с этим злом, ивермектин будет поставляться бесплатно. При лечении населения тропических стран выяснилось, что этот препарат также действенен для лечения других гельминтозных инфекций: слоновой болезни, стронгилоидоза и др. В результате выполнения этих программ большая часть населения уже к началу первого десятилетия XXI века была избавлена от речной слепоты, больные остались только в Сьерра-Леоне, где война прервала выполнение медицинских миссий.

Таким образом, ужасная гельминтозная инфекция, которая еще в середине XX века казалась непобедимой, теперь побеждена. Здесь сыграли решающую роль беспримерное трудолюбие Сатоси Омурэ и его коллег в тестировании тысяч и тысяч штаммов с целью найти тот единственно нужный, безукоризненный тщательность, точные, целенаправленные усилия и прозорливость Уильяма Кэмпбелла, а также настойчивость и щедрость фармацевтической компании Мерк.

Ту Юю и артемизинин

Китайская исследовательница Ту Юю, которой Нобелевская премия присуждена «за открытие новых методов лечения малярии», в разговоре с представителем Нобелевского комитета отметила, что эта награда дорога не только ей, но и всему китайскому народу. Это уже третья Нобелевская премия за усилия в борьбе с малярией (первую присудили в 1902 году, вторую — в 1907-м).

Исследования Ту Юю начались в 60-е годы XX века, когда стала очевидна резистентность малярийных плазмодиев к хлорохину — активному препарату, введенному в обиход в 1947 году. Целью Ту Юю, возглавлявшей исследовательскую группу в Институте традиционной медицины в Пекине, было найти растения с антималярийным действием и выделить из них активные вещества. Традиционная медицина полагалась на многовековые традиции, эксплуатирующие природные средства. Было опробовано экстракты 2000 растений, некоторые из них несколько подавляли рост плазмодиев, но всё же степень воздействия была минимальна.

Наконец дело дошло до обычного сорняка — полыни однолетней (*Artemisia annua*). Некоторые эксперименты с этими растениями казались удачными, другие показывали нулевой эффект. Ту Юю, обратившись к средневековым медицинским трактатам, смогла предположить причину такой нестабильности: лечящее вещество растения разрушалось при нагревании.



*Рисунок полыни
однолетней (Artemisia
annua) из
средневекового
китайского
руководства по
медицине 1591 года и
ее фотография в
естественной среде.
Рисунок из статьи
Youyou Tu, 2011. The
discovery of artemisinin
(qinghaosu) and gifts
from Chinese medicine*

Ту Юю предложила использовать низкотемпературное экстрагирование полыни. И действительно, настойки полыни, изготовленные таким способом, полностью останавливали размножение малярийных плазмодиев. Это было подтверждено осенью 1971 года в многочисленных опытах на мышах и на обезьянах. В то время, в разгар «культурной революции», в Китае невозможно было организовать клинические испытания. Поэтому Ту Юю и некоторые из ее коллег решились сами принять настойку. Она оказалась безвредной, так что можно было начинать ее испытания на пациентах. В начале 70-х нескольких пациентов попробовали лечить настойкой полыни: в результате симптомы малярии исчезали или сильно сглаживались. Ободренные этими первыми опытами, Ту Юю и ее группа организовали экспедицию и нашли в провинции Сычуань полынь с наивысшей концентрацией активного вещества. Ученые выделили это активное вещество, вместе с командой из Института биофизики Китайской академии наук изучили его кристаллическую и химическую структуру и получили его в очищенном виде. Это вещество получило название артемизинин (Artemisinin).

Его первые клинические испытания прошли в провинции Хайнань. Их результаты были противоречивы: большая часть пациентов выздоровела, но на некоторых артемизинин не оказал никакого действия. Ученым потребовались настойчивость и новый упорный поиск: в конце концов выяснилось, что виновато устаревшее оборудование, на котором прессовались таблетки. Артемизинин решено было выпускать в капсулах. И вот тогда-то лекарство продемонстрировало стопроцентную эффективность.

К 1980 году с помощью нового препарата было вылечено несколько тысяч пациентов в Китае. Но мировая общественность смогла узнать об этом новом средстве только в начале 80-х, когда появились первые публикации о нем на английском языке. В следующие годы группа Ту Юю синтезировала дигидроартемизинин — более стабильное и эффективное производное артемизинина. Через 20 лет ВОЗ наконец принял артемизинин в качестве основного средства для лечения малярии.

В комплексе с артемизинином применяются дополнительные препараты. Это необходимо из-за способности малярийных паразитов быстро вырабатывать устойчивость к лекарственным препаратам. Если на паразита воздействуют сразу два вещества с различными механизмами поражения, то вероятность появления резистентности к ним становится гораздо ниже. Программы ВОЗ направлены в первую очередь на то, чтобы запретить лечение малярии чистым артемизинином — иначе и этот препарат, пока действенный, вскоре окажется бесполезным, как это уже произошло в некоторых районах Камбоджи и Лаоса.

Источники:

- 1) W. C. Campbell, R. W. Burg, M. H. Fisher, R. A. Dybas. The Discovery of Ivermectin and Other Avermectin // ACS Symposium Series. 1984. V. 255.
- 2) Andy Crump, Satoshi Ōmura. Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: the human use perspective // Proc Jpn Acad Ser B. Phys. Biol. Sci. 2011. V. 87. P. 13–28.
- 3) Youyou Tu. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine // Nature Medicine. 2011. V. 17. P. 1217–1220.
- 4) Liwang Cui, Xin-zhuan Su. Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2009. V. 7. P. 999–1013.
- 5) Q&A on artemisinin resistance — «вопросы и ответы» про артемизинин на сайте Всемирной организации здравоохранения.

Елена Наймарк