



## НАУКОВІ ПРОРИВИ 2013 РОКУ ЗА ВЕРСІЄЮ ЖУРНАЛУ SCIENCE

20 грудня 2013 р. вийшов друком спеціальний випуск одного з найавторитетніших наукових видань світу — журналу *Science*, в якому, за традицією, редакція журналу підбиває підсумки і пропонує читачам рейтинг найцікавіших і найважливіших наукових досягнень року минулого, а також намагається передбачити наукові прориви на рік прийдешній.

За традицією, наприкінці року редакція наукового журналу *Science* підводить підсумки року, що минає, і пропонує читачам рейтинг найвидатніших наукових досягнень. Співробітники видання обирають 10 найбільш значущих, на їхній погляд, наукових подій і визначають серед них одного переможця. Редактори видання зізнаються, що під час вибору лідера точилися запеклі суперечки, проте фахівці все ж таки дійшли згоди і список 2013 р. очолили методи імунотерапії раку. На обкладинці журналу зображено антитіла (справа), що блокують рецептор на поверхні Т-клітини, запускаючи тим самим ланцюгову реакцію, результатом якої стає атака імунної системи на злоякісну пухлину.

### Імунотерапія раку

«Минулий рік став поворотною точкою в боротьбі з раком: спроби нацькувати на пухлини імунну систему нарешті почали давати плоди, навіть незважаючи на те, що майбутнє імунотерапії онкологічних захворювань залишається під питанням, — пише *Science* в редакційній статті. — На нашу думку, є всі підстави назвати 2013 р. роком імунотерапії раку, оскільки досягнуто грандіозного і багатообіцяючого прориву в цій галузі. Поки що терапевтична стратегія, пов'язана з активацією імунної відповіді організму на пухлинні клітини, спрацювала лише для деяких видів раку і щодо невеликої кількості пацієнтів, тому не слід очікувати найближчим часом її широкого застосування в клінічній практиці. Проте більшість фахівців-онкологів переконані, що є свідками народження принципово нової парадигми терапії раку».

Редакція журналу підкреслила, що перше місце в Top-10 наукових досягнень року імунотерапія раку посіла досить умовно, оскільки цю методику було розроблено і навіть випробувано в клініках набагато раніше. Проте саме 2013 року результати клінічного застосування вакцинних препаратів проти злоякісних пухлин стали очевидними навіть для закоренілих скептиків. Не можна не зважати на такі факти: жінка з пухлиною в легенях розміром з грейпфрут через 13 років після початку лікування жива й здорова; шестирічний хлопчик, що страждав на лейкомію і був свого часу на межі життя і смерті, нині перейшов у третій клас і перебуває в стадії ремісії; у чоловіка ракова пухлина нирки продовжує зменшуватися навіть після завершення імунної терапії.

Суть цього напрямку в боротьбі з раком коротко можна сформулювати так: імунну систему пацієнта стимулюють або протираковою вакциною, або спеціально створеними антитілами, що орієнтує Т-лімфоцити на руйнування ракових клітин без залучення звичайних для хіміотерапії лікарських препаратів.

Наприкінці 1980-х років французькі дослідники знайшли рецептор CTLA-4, що обмежує активність так званих Т-кілерів — лімфоцитів, які знищують ракові клітини та інші потенційно небезпечні об'єкти. Піонером імунотерапії раку вважають імунолога Джеймса Еллісона (James Allison) з Техаського університету в Х'юстоні. У 1996 р. він опублікував у Science роботу, де було описано, як у мишей завдяки блокуванню CTLA-4 Т-лімфоцити атакували пухлини, що спричинювало їх руйнування. Проте ця методика спрацювала не для всіх видів раку, і на подальші дослідження знадобилося багато часу. Крім того, великі фармацевтичні компанії, побоюючись провалу, не поспішали з випуском вакцин від раку на основі антитіл. Нарешті в 2010 р. було опубліковано результати перших клінічних випробувань, які свідчили, що тривалість життя пацієнтів з метастазованою меланомою, які отримували імунотерапію, збільшилася в середньому на 4 місяці порівняно з контрольною групою.

На початку 1990-х років японські дослідники знайшли ще один молекулярний фактор PD-1 з гальмівною дією на Т-клітини. Клінічні випробування цього антитіла розпочалися в 2006 р., а 2012 р. оприлюднено результати випробувань терапії із застосуванням PD-1 на 300 пацієнтах з різними видами раку: зафіксовано значне зменшення пухлин у 31 % хворих на меланому, у 29 % учасників експерименту з раком нирки і в 17 % випадків раку легенів.

Останнім часом методами терапії раку на основі антитіл зацікавилися фармацевтичні гіганти світу. Принаймні 5 компаній вже розробили експериментальні препарати, що блокують PD-1 і CTLA-4.

У 2010 р. було опубліковано результати успішних клінічних випробувань ще одного напрямку імунотерапії раку — так званої CAR-терапії (chimeric antigen receptor therapy). Цей метод персоналізованої терапії ґрунтується на спрямованій генетичній модифікації Т-клітин пацієнта так, щоб мішенями ставали виключно пухлинні клітини. CAR-терапія зараз є об'єктом численних клінічних випробувань. Лише у грудні 2013 р. дві групи дослідників повідомили, що завдяки застосуванню цього методу вдалося досягти повної ремісії у 45 із 75 пацієнтів з лейкомією, щоправда, у деяких із них згодом спостерігалось загострення захворювання.

Як зазначено в редакційній статті Science, поки що імунотерапія раку залишається експериментальним методом лікування. Потрібно з'ясувати ще безліч питань, зокрема, чому вона допомагає далеко не всім пацієнтам і не при всіх видах онкологічних захворювань. Нині вчені шукають біомаркери, які допоможуть відповісти на ці запитання, а також працюють над пошуком шляхів посилення ефективності цього виду терапії.

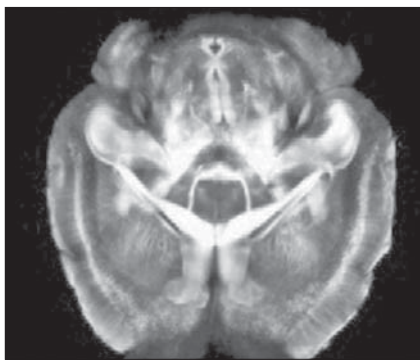
### Генетична «мікрохірургія»

У галузі біотехнологій редакція журналу відзначила метод маніпуляції з ДНК за допомогою так званого CRISPR-механізму (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Технологія редагування генів CRISPR

ґрунтується на бактеріальному білку Cas9, який розпізнає необхідну послідовність на ДНК «за наводкою» комплементарної їй РНК, що відіграє роль «гіда». Завдяки ферменту Cas9 бактерії захищаються від вірусів, «розрізаючи» їхні ДНК. У 2012 р. вченим вдалося використати цей білок як скальпель для «мікрохірургічних» операцій на генах. CRISPR-методика дає змогу вибірково редагувати потрібні гени, тому може знайти широке застосування на практиці. Як і імунотерапія раку, заснована на CRISPR-методі генна інженерія з'явилася задовго до 2013 р., але саме впродовж цього року значно зріс громадський інтерес до неї і спостерігався справжній бум наукових публікацій на цю тему. Лише за 10 місяців минулого року їй було присвячено понад 50 наукових статей, в яких описувалися експерименти над ДНК мишей, щурів, бактерій, дріжджів, рибок данію, нематод, фруктових мушок, рослин і навіть людини. Ці дослідження необхідні для розуміння функцій генів і обіцяють у майбутньому революційні зміни у лікуванні цілої низки тяжких захворювань.

### CLARITY внесла ясність

Технологія CLARITY стала ще одним нейрофізіологічним проривом року, який дозволить ученим змінити підходи до вивчення мозку. Під час досліджень мозку з метою опису складної мережі зв'язків між нейронами зазвичай

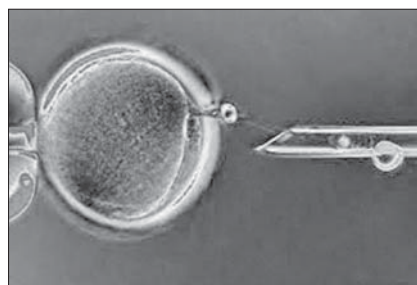


Тривимірне зображення мозку миші за методом CLARITY.  
Фото: med.stanford.edu

стикаються з проблемою реконструкції повної картини на основі даних, отриманих у процесі вивчення крихтих зразків тканин. Міждисциплінарна дослідницька група зі Стенфордського університету під керівництвом Карла Дейссерота (Karl Deisseroth) розробила новий метод візуалізації структур головного мозку і назвала його CLARITY, що означає «ясність». Ця технологія дозволяє наскрізь побачити весь мозок цілком і виявити зв'язки між різними типами нервових клітин. Подолано основну проблему наявних методів — непрозорість тканин через ліпідні молекули в клітинних мембранах, які розсіюють світло. Заміна ліпідів прозорим гідрогелем надала тканинам транспарентності, залишивши видимими, неушкодженими і доступними для вивчення більшість білків, нервових клітин та інших структур мозку.

### Клонування

У 2013 р. клонуванням було отримано людські ембріональні стовбурові клітини. Техніку пересадження ядер соматичних клітин застосовували ще 17 років тому для клонування знаменитої вівці Доллі. Згодом було клоновано ще кілька типів тварин, але працювати з клітинами людини виявилось набагато складніше. Нарешті дослідникам з Орегонського університету науки і здоров'я разом з колегами зі Школи медицини при Університеті Бостона і Університету Махідола в Бангкоку вдалося втілити колись популярну в генетиці ідею: замість того, щоб перепрограмувати зрілі клітини у стовбурові або вилучати їх з ембріонів, учені спочатку клонували дорослу людину з



Яйцеклітина з видаленим ядром

фібробласта, а потім із клону отримали стовбурові клітини. Під «ембріоном» мається на увазі зовсім не плід з розгалуженою нервовою системою, а бластоцисти, які одержують із донорських яйцеклітин і при цьому навіть не запліднюються.

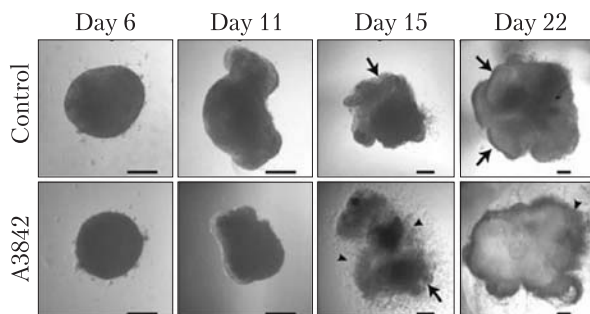
Минулі невдалі спроби увінчалися переконливим успіхом завдяки нововведенню — додаванню в експериментальне середовище кофеїну безпосередньо перед внесенням ядра в яйцеклітину. Кофеїн, як виявилось, стримує розвиток яйцеклітини доти, доки вона не одержить нове ядро.

Терапевтичне клонування має дві важливі переваги перед альтернативними методиками: на відміну від перепрограмованих клітин клоновані ембріональні мають більший потенціал до перетворення на будь-які тканини, а порівняно зі звичайними ембріонами не потребують унікального генетичного матеріалу.

### Штучні міні-органи

Цього року досягнуто значного прогресу у вирощуванні в лабораторних умовах з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин людських «міні-органів» — зачатків печінки, нирок і навіть рудиментарного головного мозку.

Учені з Інституту молекулярних біотехнологій Австрійської академії наук (IMBA) показали, що отримані зі стовбурових клітин нейрони у відповідних умовах самоорганізуються і утворюють подобу мозку людського ембріона. Йому дали назву «церебральний



Розвиток органіода, отриманого з клітин здорової людини (вгорі) і хворої на мікроцефалію (внизу). Madeline A. Lancaster et al., Nature, 2013

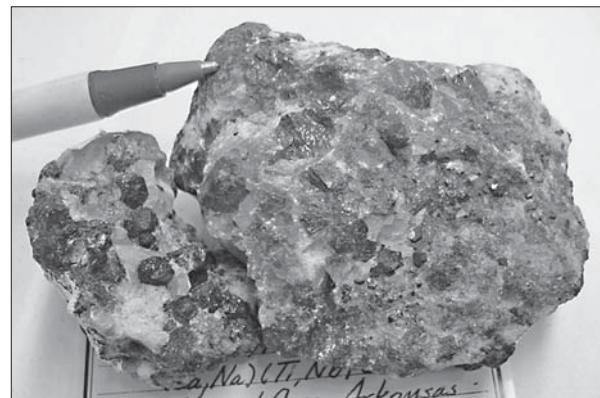
органіод», оскільки назвати його повноцінним органом усе ж не можна. Однак, зважаючи на аналогічність його тканин і структур до нормального мозку людини, це відкриття вже дозволило зробити крок до розуміння причин мікроцефалії. Дослідницька цінність вирощених *in vitro* органів, безумовно, велика. Церебральні органіоди можна використовувати для вивчення специфічних для людини процесів у тих випадках, коли «мишачі» моделі неспроможні надати потрібні відомості. Крім того, міні-органи можуть бути корисними для тестування ліків.

### Космічні прискорювачі частинок

У галузі астрофізики редакція журналу Science відзначила визначення джерел космічних променів високої енергії. Незважаючи на те, що космічні промені, які проникають крізь товщу атмосфери, було відкрито ще сторіччя тому, вчені не були до кінця впевнені, де саме вони народжуються. Завдяки космічному телескопу Fermi цього року астрономи підтвердили свою здогадку: місцем народження космічних променів є спалахи наднових — катастрофічні вибухи, якими зірки завершують еволюцію.

### Нові фотоелементи

Цього року в галузі розроблення фотоелектричних систем у традиційного кремнію з'явився більш дешевий конкурент — перовскіт. Цей



Перовскіт



мінерал, титанат кальцію каркасної будови, було описано в першій половині XIX ст., але саме в 2013 р. було опубліковано цілу низку результатів досліджень, які показали перспективність перовскіту для виготовлення сонячних батарей. Незважаючи на те, що сонячні елементи, створені на основі перовскіту, поки що відстають за ефективністю від кремнієвих панелей, які вже широко застосовують у всьому світі, новий матеріал дає надію на можливість істотно здешевити ці альтернативні джерела енергії.

### Очищувальний сон

Ще одна нейробіологічна робота потрапила до списку наукових проривів. Фізіологи з Рочестерського університету (США) довели, що головною функцією мозку під час сну є видалення з нього шкідливих речовин і токсинів, що накопичуються у стані активності.

У досліджах на мишах учені навчили їх засинати під мікроскопом. У мозок тварин було імплантовано катетери, через які вводили флуоресцентний барвник. Виявилося, що під час сну рух барвника прискорюється на 60 % завдяки різкому збільшенню просвіту між клітинами. Більше того, коли в мозок мишей вводили  $\beta$ -амілоїди — нерозчинні білки, які накопичуються між нейронів, зокрема при хворобі Альцгеймера, — вони також видалялися набагато швидше під час сну.

### Ваші мікроби — ваше здоров'я

Іншим біомедичним напрямом року визнано масштабне вивчення мікробіому людини. Виявилося, що трильйони бактерій, які живуть в організмі, значною мірою впливають на практично всі процеси життєдіяльності людини, у тому числі на мозкову діяльність. Мікрофлора відіграє ключову роль у розвитку різних захворювань, забезпечує захист від патогенних організмів і підтримує в нормі фізіологічні параметри. Вивчення окремих мікробів та їхнього

впливу на здоров'я — перший крок до персоналіфікованої медицини.

### Конструктор вакцин

Завершує список найважливіших наукових досягнень 2013 р. розроблення ключового інгредієнта вакцини від респіраторного синцитіального вірусу людини (RSV), який вражає мільйони немовлят у всьому світі, спричинюючи інфекцію дихальних шляхів. Цього року американським ученим вдалося виділити антитіла, які виробляє організм у відповідь на RSV, за допомогою рентгеноструктурного аналізу з'ясувати їхню структуру і створити синтетичний аналог — імуноген, що стане основою для вакцини. За 18 місяців дослідники сподіваються отримати повноцінний препарат для випробувань. У коментарі журналу Science наголошено, що результати цього дослідження можуть допомогти в роботі зі створення вакцин, які працюють не лише проти збудників порівняно безпечних інфекцій, а й проти ВІЛ, який за відсутності спеціальної терапії призводить до СНІДу і летального кінця.

Редакція журналу Science пропонує в 2014 р. звернути увагу на нейтринну астрономію — телескоп IceCube готується до першої спроби скласти карту «нейтринного» неба; на завершення аналізу даних, отриманих космічною обсерваторією «Планк», який, можливо, дасть змогу знайти сліди гравітаційних хвиль у «новонародженому» Всесвіті; на широке використання секвенування геномів у «повсякденній» медицині. Крім того, відзначено зникнення найближчим часом з американських лабораторій шимпанзе — у червні 2013 р. Національний інститут здоров'я оголосив, що не лише відправить на заслужену пенсію 310 з 360 своїх лабораторних шимпанзе, а й поступово відмовлятиметься від підтримки досліджень з експериментами на цих тваринах.

Джерело:

<http://www.sciencemag.org/content/342/6165.toc>