



# L'OREAL-UNESCO

## «Для женщин в науке»

За всю историю существования Нобелевского комитета женщинам было присуждено лишь 3% этих самых престижных научных премий. Для повышения интереса общества к работам «женщин в науке» L'OREAL-UNESCO в 1998 г. учредили международную премию, которой ежегодно награждаются пять выдающихся женщин-ученых с каждого из пяти континентов, а в 2000 г. запустили программу международных национальных стипендий для поддержки молодых женщин-ученых.

За девять лет существования российской программы «Для женщин в науке» стипендии получили 85 молодых россиянок. Размер национальной стипендии составляет 450 тыс. рублей, а соискательницами могут стать кандидаты и доктора наук в возрасте до 35 лет включительно, работающие в российских научных институтах и вузах в области физики, химии, медицины и биологии. Критерии выбора лауреата – научные успехи молодого ученого, значимость и практическая польза его научных исследований, а также желание продолжать научную карьеру в России.

В 2015 г. стипендиатками стали две молодые сотрудницы Сибирского отделения РАН: О.Е. Брызгунова – за работу над созданием диагностических систем для выявления рака предстательной железы на ранней стадии, и О.А. Булавченко – за исследование по разработке катализаторов для очистки газовых выбросов промышленных производств, облагораживание бионефти и создания компактных водородных энергоустановок

**Ключевые слова:** Стипендия Л'Ореаль-ЮНЕСКО, «Для женщин в науке», онкология, рак, ранняя диагностика, внеклеточные РНК, внеклеточные ДНК.

**Key words:** Russian l'Oreal-UNESCO Fellowship, "For women in Science", oncology, cancer, early diagnosis, extracellular RNA, extracellular DNA

# РАК: ранняя диагностика в условиях голового энтузиазма

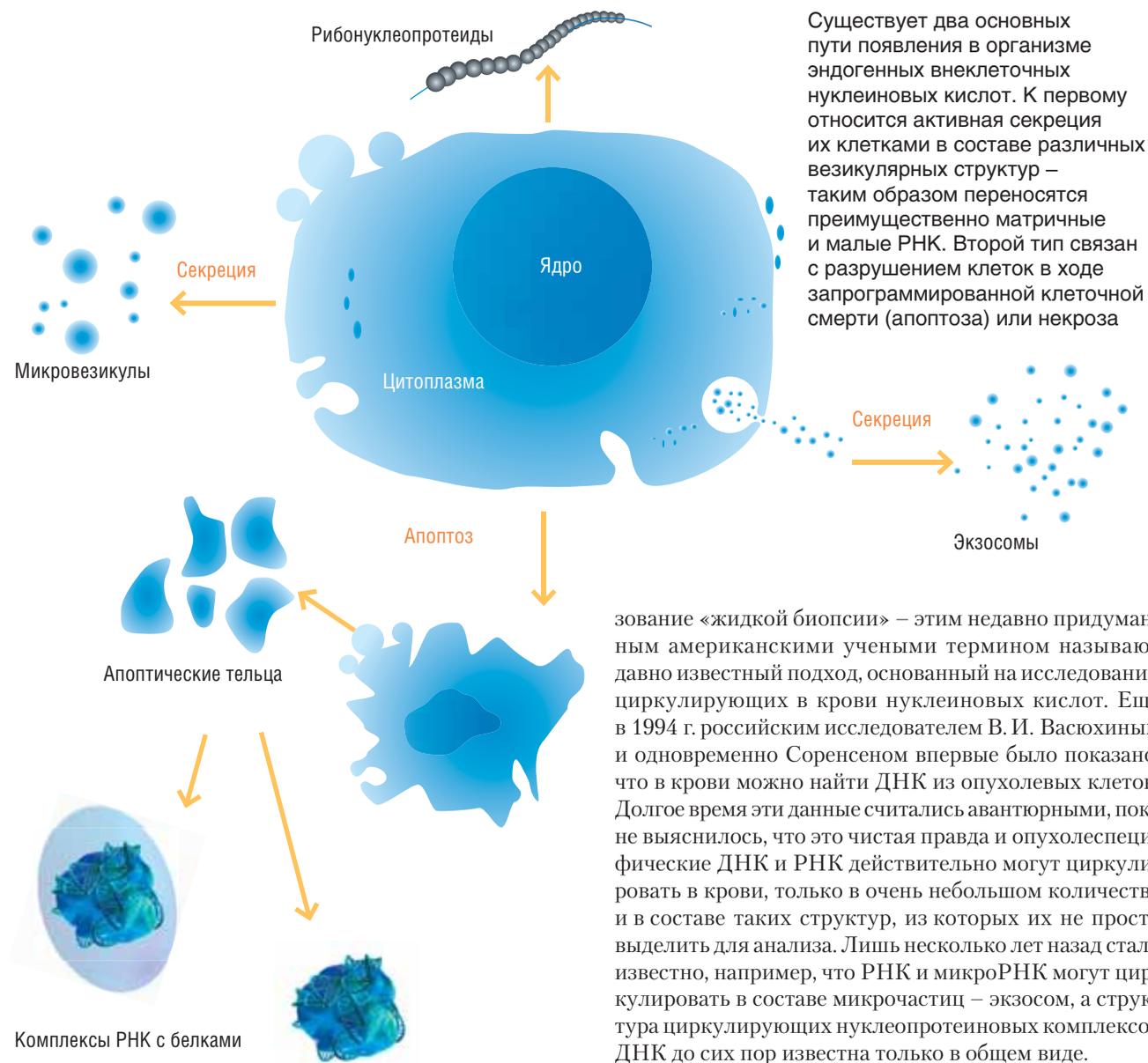
В лаборатории молекулярной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск) не первый год работают над исследованием внеклеточных нуклеиновых кислот и созданием на их основе диагностических систем для выявления на ранней стадии рака легкого, молочной и предстательной железы, желудка. О своих работах в этой актуальной области, отмеченных премией L'OREAL-UNESCO «Для женщин в науке», в 2015 г. рассказала в интервью журналу «НАУКА из первых рук» к. б. н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной медицины ИХБФМ СО РАН Ольга Брызгунова

В России, так же как и во всем мире, онкологические заболевания стоят на втором месте среди причин смерти, сразу после болезней сердечно-сосудистой системы. Одним из наиболее распространенных типов рака у мужчин является рак предстательной железы. Например, в России в 2009 г. доля этого заболевания составила около 10,7% всех онкологических заболеваний, диагностированных у мужчин, а в Новосибирской области в 2013 г. – 12,3%. При этом риск заболеть этим типом рака с возрастом увеличивается.

Заболеваемость раком предстательной железы год от года растет. К сожалению, ранние клинические симптомы у этой патологии практически отсутствуют, поэтому диагностируют ее, как правило, только на II–III стадии, когда известные способы лечения уже не столь эффективны, как на ранней стадии. Сегодня для диагностики этого типа рака широко используется белковый маркер – простатический специфический антиген (ПСА), однако он недостаточно эффективен,

Ольга Брызгунова, сотрудник лаборатории молекулярной медицины ИХБФМ СО РАН, лауреат премии L'OREAL-UNESCO «Для женщин в науке» 2015 г.





Существует два основных пути появления в организме эндогенных внеклеточных нуклеиновых кислот. К первому относится активная секреция их клетками в составе различных везикулярных структур – таким образом переносятся преимущественно матричные и малые РНК. Второй тип связан с разрушением клеток в ходе запрограммированной клеточной смерти (апоптоза) или некроза

звание «жидкой биопсии» – этим недавно придуманным американскими учеными термином называют давно известный подход, основанный на исследовании циркулирующих в крови нуклеиновых кислот. Еще в 1994 г. российским исследователем В. И. Васюхиным и одновременно Соренсеном впервые было показано, что в крови можно найти ДНК из опухолевых клеток. Долгое время эти данные считались авантюриными, пока не выяснилось, что это чистая правда и опухолеспецифические ДНК и РНК действительно могут циркулировать в крови, только в очень небольшом количестве и в составе таких структур, из которых их не просто выделить для анализа. Лишь несколько лет назад стало известно, например, что РНК и микроРНК могут циркулировать в составе микрочастиц – экзосом, а структура циркулирующих нуклеопротеиновых комплексов ДНК до сих пор известна только в общем виде.

Для исследования внеклеточных микро- и наночастиц на современном уровне, в 2012 г. ИХБФМ СО РАН совместно с другими институтами Сибирского отделения – Институтом неорганической химии им. А. В. Николаева и Институтом физики полупроводников им. А. В. Ржанова – инициировал интеграционный проект междисциплинарных фундаментальных исследований, в рамках которого решаются как фундаментальные задачи, связанные с функциями экзосом и микровезикул, так и практические задачи по разработке новых подходов к диагностике и лечению заболеваний человека с использованием циркулирующих мембранных комплексов.

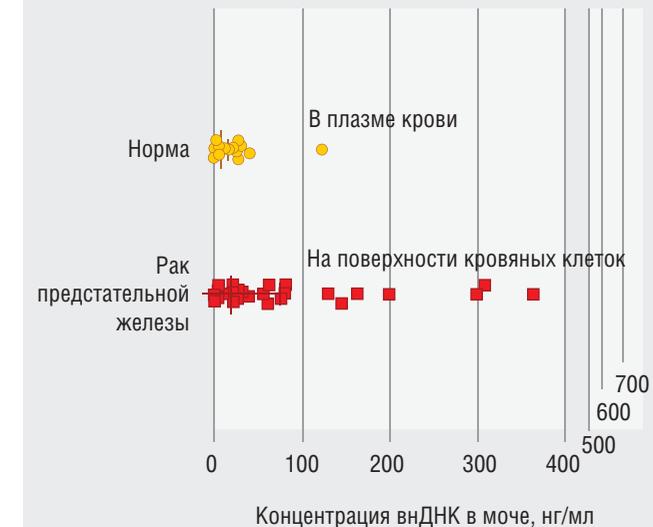
В ИХБФМ СО РАН исследования внеклеточных нуклеиновых кислот были начаты еще в начале

2000-х гг., а я работаю в этом направлении с самого моего прихода в лабораторию – с 2002 г. На тот момент подобные исследования в России только начинались, да и в мире пока не было пика интереса к внеклеточным нуклеиновым кислотам. Для поиска маркеров, характерных для онкологических, аутоиммунных и ряда других заболеваний, использовали исключительно нуклеиновые кислоты плазмы крови, а сами кровяные клетки выбрасывали.

В лаборатории молекулярной медицины впервые было показано, что нуклеиновые кислоты могут быть связаны и с клеточной поверхностью, а значит, и в этой фракции могут быть интересные для анализа нуклеиновые кислоты. Тогда и развернулась работа по разработке методов выделения внеклеточных нуклеиновых кислот и методов диагностики разных типов онкологических заболеваний. В начале я изучала внеклеточные нуклеиновые кислоты, выделенные из крови, и занималась раком молочной железы. После аспирантуры стала работать с кровью и мочой, занимаясь раком простаты.



Поскольку содержание основного маркера рака предстательной железы – простатического специфического антигена – может возрасть (а может и не возрасть) как при раке, так и при некоторых других состояниях, например, при воспалении, доброкачественной опухоли предстательной железы, этот маркер не удовлетворяет требованиям специфичности и чувствительности. То есть почти в 50% случаев, когда у человека есть рак, простатический специфический антиген может быть в норме, и наоборот, он может быть повышен, когда



Распределение в моче циркулирующей внеклеточной ДНК у здоровых мужчин и у мужчин с опухолями предстательной железы значительно отличается. При патологии увеличивается концентрация внеклеточной ДНК в моче

у человека нет злокачественного образования. Когда у здорового в этом отношении человека берут биопсию, это физически больно и морально очень тяжело, но еще хуже не узнать о развивающейся опухоли. Мы хотим научиться диагностировать рак предстательной железы по внеклеточным нуклеиновым кислотам, чтобы человек мог узнать о болезни на ранней стадии, сдав обычный анализ крови и мочи на плановом медосмотре.

В 2009 г. стипендиаткой L'OREAL-UNESCO стала еще одна сотрудница нашей лаборатории к.б.н. С. Н. Тамкович, которая также занималась исследованием внеклеточных нуклеиновых кислот, но для создания диагностического метода выявления рака молочной железы.

Общее в наших работах – это объект исследования – внеклеточные нуклеиновые кислоты; перекрываются и используемые методики. Но в результате работы по раку предстательной железы у нас появились новые методы выделения внеклеточных нуклеиновых кислот, более быстрые и эффективные. Новизна заключается в разработке новых протоколов и адсорбентов.

Основным биоматериалом, с которым мы работаем по раку предстательной железы, является моча. Это заметно повышает привлекательность, чувствительность и специфичность анализов.

и U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) – наиболее представительная организация, которая анализирует медицинские данные и выдает рекомендации, в 2014 г. не рекомендовала этот маркер к использованию. Причина – низкая специфичность анализа, в результате чего много людей незаслуженно попадает в группу больных со всеми вытекающими неприятными последствиями.

Эффективная диагностика рака предстательной железы, в том числе и на ранних стадиях, является актуальной задачей, которую необходимо решать сегодня. Одним из вариантов ее решения может стать исполь-



Светлана Тамкович, лауреат премии L'OREAL-UNESCO «Для женщин в науке» 2009 г.

Усовершенствованными методами для выделения нуклеиновых кислот из крови, которые мы изначально разрабатывали вместе со Светланой, а также разработанными мной методами выделения нуклеиновых кислот из мочи пользуются и сотрудники лаборатории, и коллеги из Томского онкологического диспансера.

Лаборатория молекулярной медицины сотрудничает с Новосибирским областным клиническим онкологическим диспансером, Городской клинической больницей

**Рак молочной железы в Америке излечивается в 95% случаев, в России – только в 60%**

**В мировой практике доля государственного бюджета на развитие фундаментальной науки составляет лишь 30%, остальные 70% вкладывает бизнес**

№1, ЦНМТ, Томским онкологическим диспансером, НИИПК им. акад. Мешалкина, ЦКБ СО РАН. Врачи готовят для нас коллекции биоматериалов, взятых от пациентов.

Результаты наших фундаментальных исследований также должны помочь в создании более точной диагностической платформы. При раке предстательной железы, в отличие от нормы, наблюдается изменение статуса метилирования гена GSTP1, который кодирует фермент, участвующий в метаболизме ксенобиотиков (чужеродных соединений). Метилирование гена (присоединение метильных групп к цитозинам в его регуляторной области) делает его неактивным.

В нашей работе впервые было показано, что метилированные нуклеиновые кислоты более стабильны, чем неметилированные. Это значит, что ДНК опухоли, в отличие от ДНК здоровой клетки, будет дольше циркулировать в крови, где находятся ферменты, способные ее гидролизовать. Это увеличивает шансы на то, что ДНК опухолевой клетки будет извлечена до того, как она будет разрушена, и такая ДНК будет использована для диагностики. И мы это сделали – впервые напрямую секвенировали кусочек гена GSTP1 внеклеточной

ДНК опухолевой клетки, сравнили последовательность нуклеотидов в гене у больного и здорового пациента, при доброкачественной и злокачественной опухоли.

Предполагается, что наборы для диагностики рака предстательной железы и других видов рака, над которыми работает команда лаборатории молекулярной медицины, будут разрабатываться здесь же. В набор (диагностическую платформу) будет, скорее всего, входить система для выделения внеклеточных нуклеиновых кислот (растворы и компонент для сорбции), а также ПЦР-система для определения изменений внеклеточных нуклеиновых кислот (растворы и олигонуклеотиды).

Дальнейшую судьбу этой научной идеи, как это часто бывает, предсказать сложно. Кто будет заниматься

ее продвижением в бизнес-среде, искать инвесторов? Когда простым людям будет доступна диагностика рака на ранних стадиях путем простого анализа крови и мочи, и будет ли это полностью российская разработка или аналог западной? Ответа на эти вопросы пока нет.

Несмотря на реформу РАН и серьезное ослабление полномочий и возможностей Сибирского отделения, Новосибирский Академгородок остается перспективным научным центром – чтобы убедиться в этом, достаточно поближе познакомиться с разработками сибирских ученых. Методы выделения внеклеточных нуклеиновых кислот из различных биоматериалов для создания диагностической платформы различных видов рака, которые ведут специалисты ИХБФМ СО РАН, – одна из них.

К сожалению, недостаточное финансирование остается одной из насущных проблем российской науки и снижает темпы работ и их перспективность в будущем. Даже когда говорят, что борьба с раком – это первоочередная задача в современном мире, на деле российское государство не всегда готово давать деньги на это.

Несмотря на все сложности, главное для меня, чтобы ранняя диагностика рака стала доступной, и неважно, кто первым запустит систему в массовое производство. С одной стороны, конечно, будет обидно, если это произойдет не в нашей стране. С другой – мы знаем, что наша лаборатория, наш институт стояли у истоков этой работы, и именно мы придумали, как спасти жизни тысяч людей. Дай Бог, чтобы это было сделано, и неважно где.

**Заведующий лабораторией молекулярной медицины ИХБФМ СО РАН Павел Лактионов:**

«Проекты по разработке диагностики рака легкого и предстательной железы уже давно финансируются очень скупо, но мы как-то находили возможность работать дальше. Что касается работы Светланы Тамкович, то на это направление нет финансирования уже несколько лет. Сейчас мы пытаемся вновь возобновить работу по раку молочной железы, но только на голом энтузиазме.

Беда в том, что в нашей стране никто не верит, что мы можем создать что-то новое сами, принято брать западный аналог и повторять его; по-видимому, это одна из причин отсутствия финансирования, тогда как мы можем сделать и качественную научную часть работы, и технологическую. Но вот заниматься бизнесом нас не учили, более того, и времени на это нет у нас. Мы должны создавать научный продукт, писать статьи, получать новые результаты. То, что должно следовать дальше: прохождение результатов через Минздрав, лицензирование диагностической системы, поиск инвесторов, налаживание производства, – это область не нашей компетенции и совсем не область нашей ответственности.

При этом риск потерять первенство достаточно велик, и более того, результаты ученых сибирской лаборатории могут спокойно «утечь» к западным коллегам, так что никто и не вспомнит, откуда это взяли. У нас, например, есть очень перспективные наработки по диагностике рака легкого. При этом патентные базы в России открытые, так что как только мы запатентуем нашу разработку, то сразу станем не нужны. И об этом нам открыто говорят западные коллеги! Конечно же, за границей тоже работают в этом направлении, и работают квалифицированные специалисты, но ничто не может им помешать использовать и наши результаты. Мы их мало интересуем как равноправные исполнители работ, скорее – как источник бесплатной информации»

Павел Петрович Лактионов, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной медицины института Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

