



Обычно, чтобы избавиться от вредных бактерий, люди принимают лекарства. Теперь сами бактерии могут быть лекарствами: ученые создали новые штаммы кишечной палочки (*Escherichiacoli*) и других микробов для борьбы со множеством болезней, – пишет журнал Nature.

На данный момент несколько биотехнологических компаний проверяют, могут ли генномодифицированные бактерии лечить заболевания мозга, печени и других органов и способны ли они убивать другие вредные микробы. Однако, несмотря на то что правительство США одобрило испытания нескольких типов созданных бактерий в качестве формы генной терапии, все еще остаются нерешенные вопросы. Например, о том, способны ли микробы делиться своей ДНК друг с другом, тем самым создавая риск заболевания.

Почему же новые идеи в том числе по излечению сахарного диабета боятся как котят «выпрыгнуть из сапога» ?

Генная терапия – это способ лечения, при котором внутрь клетки человека вводится здоровый ген вместо поврежденного или недостающего. Обычно в качестве доставщика здоровых генов используют вирусы – те, которые легко поддаются лечению: они нацелены на поврежденные клетки. Идея использовать бактерии в качестве инструмента генной терапии впервые появилась в 1990-х годах — поэтому новым подобный способ можно назвать с натяжкой. Однако ранние клинические испытания показали противоречивые результаты – и постепенно исследования сошли на нет. В последние годы интерес к этому подходу возрос на фоне растущих доказательств того, что бактерии, которые живут в организме – микробиоме, – могут влиять на здоровье человека. Исследователи стремятся излечить болезни, модифицируя микробы, которые обычно обнаруживаются у людей или продуктов, которые человек потребляет. Изначально генную терапию рассматривали как метод лечения только генетических заболеваний, но сейчас в ней видят перспективу для борьбы и с другими болезнями.

По словам Мэтью Чанга (MatthewChang), синтетического биолога из Национального университета Сингапура, генетически модифицированные бактерии могут лечить многие виды заболеваний. Его группа занимается разработкой бактерий кишечника

Escherichiacoli (кишечная палочка) и Lactobacillus (лактобациллы), которые распознавали бы и уничтожали вредные микробы. «Это направление очень быстро развивается», – отмечает Чанг. И добавляет, что он ведет переговоры с регулирующими органами в Сингапуре о начале клинических испытаний.

Недостающая часть

Одно из исследований направлено на лечение наследственного генетического заболевания фенилкетонурия (также известно как болезнь Феллинга). У людей с этим заболеванием нарушен обмен аминокислоты фенилаланин (ее накапливается слишком много), которая необходима организму для синтеза белков. В результате этой болезни развивается отставание в умственном и физическом развитии. На ежегодном собрании Американского общества микробиологов в Атланте (США, штат Джорджия) исследователи из биотехнологической компании Synlogic сообщили, что они модифицировали Escherichiacoli для получения фермента, который снижает количество фенилаланина, и белка, который перемещает его из крови к клеткам. Испытания на обезьянах показали, что с помощью генномодифицированной бактерии в крови обезьян больше, чем в два раза, уменьшился уровень аминокислоты, по сравнению с животными контрольной группы.

В апреле этого года компания начала клинические испытания на здоровых людях, которые принимают участие добровольно, и начнет тестировать бактерии на людях с фенилкетонурией, как только ученые придут к выводу, что терапия безопасна, отмечает исполнительный директор АоайфБреннан (AoifeBrennan). В том же месяце Synlogic приступила к созданию модифицированной E. coli, которая заставляет ферменты очищать кровь от большого количества аммиака – у людей с метаболическими заболеваниями печени.

Другая американская фирма – IntrexonofGermantown – изменила молочный лактококк (Lactococcuslactis) – бактерию, которую используют в производстве сыра. Новая версия бактерии нацелена на производство белка, который защищает внешние слои кожи. В одном из текущих клинических испытаний исследователи проверяют, может ли средство для полоскания рта, содержащее модифицированную L. lactis, предотвращать оральные язвы, которые являются побочным эффектом химиотерапии. В нем участвуют около 200 человек с раковым заболеванием. В июле компания начнет вводить пациентам с диабетом другую форму L. lactis, которая производит как предшественника инсулина (препроинсулин), так и иммунный белок, который повышает способность клеток реагировать на инсулин.

Обе компании – и Intrexon, и Synlogic – создали новые бактерии таким образом, чтобы уменьшить вероятность того, что они образуют колонии в организме. При этом подразумевается, что пациенты будут регулярно принимать модифицированные микробы, чтобы обеспечить необходимую дозу терапевтических молекул, которые они производят. Некоторые другие компании придерживаются такого лечения, при котором в организме создавались бы колонии модифицированных бактерий.

В этом году биотехнологическая фирма Osel (США, штат Калифорния), намерена обратиться к правительству Соединенных Штатов с просьбой поддержать их новую разработку – новый штамм *Lactobacillus*, который должен препятствовать передаче ВИЧ. Исследования показали, что естественным образом высокий уровень *Lactobacillus* во влагалище может помочь защитить женщин от вируса иммунодефицита человека. Osel пытается повысить защитные свойства бактерии, модифицируя ее. Миссия генно-модифицированной бактерии – нести человеческий белок, который предотвращает заражение ВИЧ иммунными клетками.

Из соображений безопасности

Прежде чем эти искусственные бактерии выйдут на рынок, ученым предстоит справиться еще со многими вызовами. Необходимо лучшее понимание того, как бактерии взаимодействуют с телом, говорит Бреннан, потому что они не воздействуют на источник заболевания напрямую, в отличие от лекарственных препаратов.

Существует риск того, что микробы могут передавать человеческие гены, которые они переносят, на другие бактерии в организме – и последствия этого неизвестны. Несколько компаний пытались предотвратить такой обмен, изменяя хромосомы бактерии, а не ее плазмиды – крошечные фрагменты ДНК, которые бактерии могут передавать друг другу. Они также «построили» биологические «выключатели»: окажется микроб вне тела, он сразу погибнет.

Однако эта стратегия может потерпеть неудачу. Группа во главе с иммунологом Саймоном Кардингом (Simon Carding) из Университета Восточной Англии модифицировала *Bacteroides ovatus* для лечения колита, воспаления кишечника, путем модуляции (коррекции функций) иммунной системы. Группа пыталась предотвратить

выживание своей бактерии за пределами тела, сделав ее зависимой от тимидина – молекулы, которую производят бактерии кишечника. Ученые также позаботились о том, чтобы редактировать хромосому бактерии, а не ее плазмиды.

Но всего через 72 часа после того, как ученые ввели бактерии мышам, они обнаружили, что *V. ovatus* передал свой модифицированный ген другим микробам в кишечнике грызунов и приобрел гены, которые позволили ему жить без тимидина. Опыт заставил Кардинга отказаться от усилий по разработке бактерий в качестве инструмента генной терапии. «Это потенциально опасно, если не контролируется должным образом, – говорит он. – Если у вас нет контроля над другими бактериями, приобретающими чужеродный ген, они также могут продуцировать белок». И чем это обернется для пациента – неясно.

Представители Synlogic, Osel и других компаний отмечают, что никогда не наблюдали подобный тип передачи генов, но соглашаются с тем, что такое возможно. «Микробы чрезвычайно умны, и они знают, как выжить», – говорит Чанг. Ученым предстоит выяснить, как свести к нулю возможные последствия генной терапии. Ответ может скоро появиться: нынешние клинические испытания завершатся в ближайшие несколько лет.



<https://scientificrussia.ru/news/novyj-sposob-borby-s-boleznyami-geneticheski-modi>