



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50<sup>th</sup> anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



**TOGETHER**  
*for a sustainable future*

## DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

## FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

## CONTACT

Please contact [publications@unido.org](mailto:publications@unido.org) for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at [www.unido.org](http://www.unido.org)



22476

SPECIAL ISSUE DECEMBER 2000  
MEDICINE BIOTECHNOLOGY

INFORMATION DIGEST №4

*Ladies and Gentlemen,*

*Present edition of Information Digest is dedicated to the latest achievements in medicine biotechnology published in mass-media.*

*Modern biotechnology revolutionizes medicine by developing new approaches to prevent, diagnose and treat diseases. We hope our digest will be useful to understand the new technologies in biomedicine.*

*A Special Issue of the Digest on global trends in medicine biotechnology was supported by UNIDO in the framework of UNIDO Programme "Moscow Region: Building Strategic Partnerships for Enhancing Industrial Performance and Competitiveness".*

Director  
Centre "Bioengineering"  
Russian Academy of Sciences  
Professor

Konstantin Skryabin



UNIDO Supporting  
under Collaboration Programme  
UNIDO and  
RUSSIAN FEDERATION



## CONTENT

Global Trends in Medicine Biotechnology.....3	Contain Hepatitis B Vaccine..... 19
President Clinton Announces the Completion of the First	Hepatitis Antibody Made from GM Rice..... 19
Survey of the Entire Human Genome.....5	Israeli and American Scientists Have Created the Vaccine
	which Prevented the Development of AIDS in Monkeys
	during the 140-days' Experiment. But It Is too Early to Speak
	about the Possible Application of the Vaccine for
	Humans.....20
	Possible Potato Vaccine.....20
	Mice Protected by Vaccine in GM Potatoes.....21
	An Edible Anti-hepatitis Vaccine Based on Genetic
	Engineering Is Developed by the Scientists from the Cornell
	University.....22
	Cell Genesys Comments on CBS Segment Highlighting
	Preliminary Clinical Result in GVAX® Lung Cancer
	Vaccine Trial.....22
	Russian Scientists Working on Meningitis B Vaccine
	Have Got First Encouraging Results in Laboratory
	Animals.....23
	The Vaccine for Hepatitis Will Be Planted on Garden
	Beds.....24
	Gene Therapy
	Gene Therapy May Offer Hope in Parkinson's
	Treatment.....25
	The Experiments on the Gene Therapy, Carried out in
	Monkeys, Demonstrate Relieving the Symptoms in the
	Animal Model Parkinson's Disease.....26
	Cancer Cell Protein May Be Key to Gene Therapy.....26
	Russian Transplantologists Say That in XXI Century
	Pigs Will Become the Main Suppliers of Donor Organs for
	Human.....27

## GLOBAL TRENDS IN MEDICINE BIOTECHNOLOGY

The first century of the new millennium will be remembered by historians for revolutionary advances in biomedical research. Decoding the human genome will lead to new ways to prevent, diagnose, treat, and cure disease.

Biotechnology is changing the face of medicine. The United States leads the world in medicine biotechnology innovation. There are over 1300 biotech companies in USA. Collectively, these firms employ over 150,000 people. The biotechnology industry accounts for over \$10 billion in research and discovery activities annually and revenues of over \$18 billion. About 90 biotechnology products have been approved by the Food and Drug Administration. More telling of the growing strength of this industry is the fact that over 350 biotechnology products are in late stage clinical trials.

Biotech companies will likely have an increasing important role in providing medicines in the 21st century.

**Table 1**  
**2002 Pharma Market Size by \$ BN**

North America	170
Europe	101
Japan	46
Latin America	31
SE Asia/China	20
Eastern Europe	7
Middle East	11
Africa	5
India	7
Australia	5
CIS	3
<b>Total</b>	<b>406</b>

SOURCE: IMS HEALTH

In 1999, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved more than 20 biotechnology drugs, vaccines and new indications for existing medicines, pushing the number of marketed biotech drugs and vaccines to more than 90.

Biotechnology is revolutionizing every facet of medicine from diagnosis to treatment of all diseases. It is detailing life at the molecular level and someday will take much of the guesswork out of disease management and treatment.

Clinton's budget for 2001 would increase funding for the National Institutes of Health (NIH) up to 6 per cent, to \$18.8 billion.

Development drugs is a tough business, but the rewards can be phenomenal. It takes on average around \$600 millions and 10-12 years to bring a product to market - there is still a lot to play for. The specialists estimate the global pharma market is growing at 7.8 %/year and will be worth \$406 billion in 2002.

By 2002 North America, Europe, Japan and Latin

**Table 2**  
**Leading Pharma Firms by Size**

1. Merck & Co
2. AstraZeneca
3. Pfizer
4. GlaxoWellcome
5. Novartis
6. Bristol-Myers Squibb
7. Johnson & Johnson
8. Warner-Lambert
9. American Home Products
10. Eli Lilly

• Worldwide, based on pharmacy purchased for 13 leading markets in July 1999

SOURCE: IMS HEALTH

**Table 3**  
**Europe's Biggest Biotechs**

Company country	Market cap (millions \$)	Products
<b>CELLTECH</b> Britain	1,100	Therapeutic cancer and anti-inflammatory drugs
<b>QIAGEN</b> Germany	898	Enabling technology
<b>INNOGENETICS</b> Belgium	690	Therapeutic and diagnostics
<b>GENSET</b> France	400	Genomics
<b>NEUROSEARCH</b> Denmark	221	Central nervous system drugs
<b>ACTIVE BIOTECH</b> Sweden	156	Infectious-disease drugs

*DATA: BIOCENTURY PUBLICATIONS, COMPANY REPORTS*

America are expected to account for 85% of the market (see table 1).

By the end of 1999, there were a total of 279 biotechnology companies in Germany, according to the seventh annual European life sciences report, published by international consultants Ernst & Young. Combined sales of German biotech companies at roughly \$380 million, up nearly 40% from 1997, and their research spending was up 77% to \$240 million.

In 1998, some 50 genetically engineered drugs were on the German market, and six of those drugs were developed and made in Germany. The 50 products accounted for sales of nearly \$1 billion. And in the German diagnostics market, worth nearly \$350 million annually, about 30% of the sales comes from products based on biotech processes.

Some experts now predict that the market for

European biotech products, including those sold by major pharmaceutical companies, will reach \$160 billion by 2002, up from \$49 billion in 1999.

*References*

CONGRESSIONAL RECORD-SENATE, S144, January 31, 2000.

Clinton's farewell gift to US science agencies, NATURE, Vol. 403, February 10, 2000.

Risks and rewards, European Chemical News, October 25-30, 1999.

German Biotech, C&EN, June 12, 2000

Biotech bandwagon, European Chemical News, September 6-12, 1999.

Here come the biotech brides, BUSINESS WEEK, July 19, 1999. ●

## PRESIDENT CLINTON ANNOUNCES THE COMPLETION OF THE FIRST SURVEY OF THE ENTIRE HUMAN GENOME

*Hails Public and Private Efforts Leading to This Historic Achievement*

Today, at a historic White House event with British Prime Minister Tony Blair, President Clinton announced that the international Human Genome Project and Celera Genomics Corporation have both completed an initial sequencing of the human genome – the genetic blueprint for human beings. He congratulated the scientists working in both the public and private sectors on this landmark achievement, which promises to lead to a new era of molecular medicine, an era that will bring new ways to prevent, diagnose, treat and cure disease. The President pledged to continue and accelerate the United States' commitment to helping translate this blueprint into novel healthcare strategies and therapies. He will underscore that this genetic information must never be used to stigmatize or discriminate against any individual or group. Our scientific advances must always incorporate our most cherished values, and the privacy of this new information must be protected.

**DECODING THE HUMAN GENOME WILL LEAD TO NEW WAYS TO PREVENT, DIAGNOSE, TREAT, AND CURE DISEASE.** Alterations in our genes are responsible for an estimated 5000 clearly hereditary diseases, such as Huntington's disease, cystic fibrosis, and sickle cell anemia, and influence the development of thousands of other diseases. Before the advent of the Human Genome Project, a joint project of HHS, DOE, and international partners in the United Kingdom, France, Germany, Japan, China, connecting a gene with a disease was a slow, arduous, painstaking, and frequently imprecise process. Today, genes are discovered and described within days. For example, in 1989, scientists found the gene for cystic fibrosis after a 9-year search; eight years later, largely because of the coordinated efforts of the Human Genome Project, a gene for Parkinson's disease was mapped in only 9 days. Now, scientists will be able to use the working draft of the human genome to:

- Alert patients that they are at risk for certain diseases. Once scientists discover which DNA sequence changes in a gene can cause disease, healthy people can be tested to see whether they risk developing conditions such as diabetes or prostate cancer later in life. In many cases, this advance warning can be a cue to start a vigilant screening program, to take preventive medicines, or to make diet or lifestyle changes that may prevent the disease.

- Reliably predict the course of disease. Diagnosing ailments more precisely will lead to more reliable

predictions about the course of a disease. For example, a genetic fingerprint will allow doctors treating prostate cancer to predict how aggressive a tumor will be. New genetic information will help patients and doctors weigh the risks and benefits of different treatments.

- Precisely diagnose disease and ensure the most effective treatment is used. Genetic analysis allows us to classify diseases, such as colon cancer and skin cancer, into more defined categories. These improved classifications will eventually allow scientists to tailor drugs for patients whose individual response can be predicted by genetic fingerprinting. For example, cancer patients facing chemotherapy could receive a genetic fingerprint of their tumor that would predict which chemotherapy choices are most likely to be effective, leading to fewer side effects from the treatment and improved prognoses.

- Developing new treatments at the molecular level. Drug design guided by an understanding of how genes work and knowledge of exactly what happens at the molecular level to cause disease, will lead to more effective therapies. In many cases, rather than trying to replace a gene, it may be more effective and simpler to replace a defective gene's protein product. Alternatively, it may be possible to administer a small molecule that would interact with the protein to change its behavior. This is the strategy behind a drug in development for chronic myelogenous leukemia, which targets the genetic flaw causing the disease. It attaches to the abnormal protein caused by the genetic flaw and blocks its activity. In preliminary tests, blood counts returned to normal in all patients treated with the drug.

**TODAY'S ANNOUNCEMENT REPRESENTS THE STARTING POINT FOR A NEW ERA OF GENETIC MEDICINE.** The sequence represents only the first step in the full decoding of the genome, because most of the individual genes and their specific functions must still be deciphered and understood. This research has begun, and already, tens of thousands of genes have been identified, including some related to deafness, kidney disease, breast cancer, hereditary skeletal disorders, hemorrhagic stroke and diabetes, thus advancing the work of researchers worldwide at a rate that would have been impossible without these data. The Human Genome Project, which completed its version of the working draft two years ahead of schedule and under budget, will continue its longstanding practice of making all of its sequencing data available to public and privately funded researchers worldwide at no cost.

Celera Genomics, which makes its sequencing data available by subscription, will also make its version of the consensus human genome sequence available to non-subscribers upon publication.

**PRESIDENT CLINTON PLEDGES STRONG SUPPORT FOR GENETIC RESEARCH BY BOTH THE PUBLIC AND PRIVATE SECTORS.** President Clinton reiterated the commitment of the United States to robust Federal support for basic scientific research facilitating medical application of the science. President Clinton also stated his support for a strong structure to review the medical, ethical and other issues presented by the expected new power of genetic medicine, building on the multi-million dollar investment the Human Genome Project already makes in research on the social, ethical and legal implications of this work. He recognized that research and development by biotechnology companies will be key to the translation of human genome sequence data into useful, new healthcare products and pledged to strengthen a business environment that will spur research and development in this vital sector. The President also reaffirmed his support for patenting genetic discoveries that have substantial and credible uses. By protecting and rewarding investment in research, consistent with current law, this policy of intellectual property protection will promote rapid conversion of basic

knowledge into useful applications, while at the same time allowing a maximum free flow of basic scientific information.

**TODAY'S ANNOUNCEMENT BUILDS ON THE CLINTON-GORE ADMINISTRATION'S STRONG COMMITMENT TO PROTECTING PRIVATE GENETIC INFORMATION.** Since 1997, the President and Vice President have called for legislation that will guarantee that Americans who are self-employed or otherwise buy health insurance themselves will not lose or be denied that health insurance because of their genetic makeup. Last winter, President Clinton signed an executive order that prohibits every civilian Federal Department and agency from using genetic information in any hiring or promotion action. This historic action prevented critical information from genetic tests used to help predict, prevent, and treat diseases, from being used against Federal employees. In addition, President Clinton has endorsed the Genetic Nondiscrimination in Health Insurance and Employment Act of 1999, introduced by Senator Daschle and Congresswoman Slaughter, that will extend these employment protections to the private sector and finish the job of helping to extend protections to individuals purchasing health insurance, begun with the Health Insurance Portability and Accountability Act.



## BIOTECHNOLOGY'S IMPACT ON DISEASES OF THE ELDERLY: A WHITE PAPER

BIO-BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANIZATION  
Prepared for BIO by PAREXEL International Medical  
Marketing Services, Inc.

### *Executive summary*

As people age they walk a minefield of life-threatening and debilitating diseases. Coronary heart disease, stroke, cancer, Alzheimer's and Parkinson's diseases, chronic renal failure, diabetes mellitus and osteoporosis are among the most destructive.

"Biotechnology's Impact on Diseases of the Elderly: A White Paper" describes the costs of these eight age-related illnesses in human and economic terms. It also examines some of the biotech medicines on the market and in development to treat the diseases and details their impact on patients' quality of life and health-care expenditures.

The report demonstrates not only that biotech medicines on the market have the most impact on treating elderly patients, but also that biotech drugs and vaccines in development represent even greater promise for improving the health and quality of life of senior citizens.

The study highlights 20 marketed drugs and 57 of the more than 350 drugs and vaccines in late-stage clinical trials. All these biotech medicines reduce the need for expensive hospitalization and nursing home care and are far less invasive than most traditional therapies. In some instances, the report documents actual per patient cost savings achieved by biotech drugs.

For example, Epogen®, a protein drug used to treat anemia associated with chronic renal failure and cancer chemotherapy, reduces the need for blood transfusions to replenish red blood cells, resulting in a 23 percent per patient cost savings. Leukine® and Neupogen®, protein drugs used to restore white blood cells destroyed by cancer chemotherapy, reduce the need for bone marrow transplants, saving tens of thousands of dollars per patient. Another drug, the phosphate binder RenaGeF for chronic renal failure, saves \$1,500 per patient by reducing hospitalizations.

The human cost of these illnesses on tens of millions of patients and their families is not quantifiable. The economic cost is \$451 billion a year in the United States, the majority expended for hospital and nursing home care.

Biotechnology, the study demonstrates, offers the

best hope for improving seniors' health and reducing health-care costs because it uncovers the molecular causes of disease and develops diagnostics that help prevent illnesses and therapies that treat the causes, not just symptoms.

"Biotechnology's Impact on Diseases of the Elderly" was prepared by PAREXEL International Medical Marketing Services Inc. for the Biotechnology Industry Organization (BIO).

Alzheimer's disease, cancer (breast, colorectal, lung and prostate), chronic renal failure, coronary heart disease (angina and acute myocardial infarction), diabetes mellitus, osteoporosis, Parkinson's disease and stroke were selected because they represent the most intractable and life-threatening age-related diseases.

The report presents a disease digest for each, including an overview of the disease; summary of the impact of current biotechnology products on the disease; summary of the promise of future biotechnology products for treating the disease; list of references; and tables detailing the information described in the digest.

The report discusses the following marketed biotechnology products:

- Epogen®, Procrit®, Renagel®, Orthoclone OK®T3, Simulect®, and Zenapax® for chronic renal failure.

- Epogen®, Procrit®, Herceptin®, Leukine®, and Neupogen® for the various cancers.

- ReoPro®, Retavase®, Activase®, and Integrelin® for coronary heart disease.

- Prandin®, Humalog®, Humulin®, and Novolin® for diabetes mellitus.

- Activase® for stroke.

Of the biotechnology products in the pipeline, the report looks at 57 across the eight disease areas as follows:

- Cancer, 11 products.

- Parkinson's disease, 11 products.

- Alzheimer's disease, 10 products.



- Coronary heart disease, 7 products.
- Diabetes mellitus, 7 products.
- Chronic renal failure, 4 products.
- Osteoporosis, 4 products.
- Stroke, 3 products.

**Conclusion**

Over the past 25 years many new biotechnology products have been developed to treat the growing health-care needs of senior citizens. This research report demonstrates that biotechnology products have had a substantial impact on treating elderly patients in the eight major disease categories examined. The data also present examples of the numerous new products under development that hold even greater promise for improving the health and quality of life of seniors.

This study represents a snapshot of biotechnology's contributions and promise after a quarter century of

research and development. The future is even more exciting based on the rapid rate of progress in genetic research and the completion in June 2000 of a rough draft of the human genome sequence, which will accelerate the search for disease causes and cures.

BIO represents more than 900 biotech companies, academic institutions and state biotech centers in all 50 U.S. states and in 26 other nations. BIO members are involved in the research and development of health-care, agricultural, industrial and environmental biotechnology products.

*This report is available on BIO's Web site at [www.bio.org](http://www.bio.org). For more information contact Dan Eramian, Charles Craig or Lisa Dry at (202) 857-0244.*

RADIO "MOSCOW ECHO", Granite of Science  
October 2, 2000

**THE BRITISH SCIENTISTS FROM THE INTERNATIONAL GARDENING INSTITUTE ARE PLANNING TO DEVELOP APPLES AND STRAWBERRY WHICH PREVENT CARIES DUE TO THE INTRODUCED GENE**

*Marina Astvoatsaturyan*

Reuters reports that the gene and the corresponding peptide which prevents the development of the streptococcal bacteria, corroding enamel and causing caries, have been identified. Professor David James has told the journalists that he is trying to make the peptide produced in fruits to get to the oral cavity directly. It is supposed, that once in a mouth, this molecule will block the receptors that help the microorganism to attach itself to the surface of a tooth. "Instead of killing bacteria by antibiotics you simply do not allow them to damage your teeth," the scientist said. If the development of the anti-caries apples and strawberry is successful, the people will be able to take care of their teeth in a way that the dietitians have always dreamed about, that is, by consuming more natural vitamin food, vegetables and fruits. The other possible method

of administration of the identified peptide is rinsing a mouth with something like a tooth elixir containing the substance preventing the streptococcus' attachment. The scientists know already that the peptide's protective action lasts for 80 days after the teeth have been treated with a solution, but it is not clear yet how much of the preparation is needed as well as in what quantities it will be excreted from the fruits if the genetic modification of apples and strawberry is successful. "At present our main task is to find what the right amount of the anti-caries peptide in fruits should be, and we hope to solve this problem in the near future" the Professor James notes. He doesn't mention that the development and testing of the transgenic plants will surely take several years.

## GENE FIND OFFERS HOPE TO MENTALLY ILL

James Meeh, Science Correspondent

Researchers in Iceland claimed yesterday to have pinpointed a gene for schizophrenia, stirring hope and anxiety among millions of sufferers of what has been called "the worst disease affecting mankind".

The discovery is one of the first fruits of the controversial effort by Icelandic entrepreneur Kari Stefansson's firm deCODE to use the medical records of the entire nation to ferret out disease genes.

The schizophrenia gene was found after studying the medical records, family history and DNA of 400 Icelandic schizophrenia sufferers and 400 of their healthy relatives.

"We are deeply grateful to the Icelandic patients who participated in this study," said Dr Stefansson, who faces hostility from a minority in Iceland towards his work. He said they had "moved us one step closer to understanding the genetic basis of schizophrenia".

Schizophrenia, a mental illness which causes hallucinations, delusions and an inability to understand society's rules and customs, affects 1% of the world's population. Of those, 13% go on to commit suicide.

While mutations in a single gene cannot be the sole cause of schizophrenia – other genes and environmental factors play a role – the ability to detect people prone to the disease before they fall ill could give doctors a chance to stave it off.

Once scientists discover what the unmutated version of the gene does it will help the search for a cure. But there are fears that the discovery of a schizophrenia gene could lead to prejudice against healthy people, genetic mental health screening of children up for adoption, unnecessary abortions and over-medication of the well.

It has long been known that the disease had an inherited component – children with one schizophrenic

parent have one chance in eight of getting it themselves. But scientists had only been able to point vaguely to chromosomes, regions of thousands of different genes, as the source of the trouble.

Yesterday Jonathan Knowles of the Swiss pharmaceutical giant Roche, which is backing deCODE in exchange for the chance to commercialise its discoveries, said the firm now had access "to what appears to be the first genetically identified target for developing new diagnostic and therapeutic approaches against this devastating illness".

DeCODE has filed a patent application on the gene even while it is still churning through its tens of thousands of component parts to find out exactly what it does and what mutations might be linked to schizophrenia.

Other schizophrenia researchers are likely to treat the announcement with caution until details are published in a scientific journal.

Klaus Lindpaintner, of Roche Genetics, said there would be a journal publication "in due course", but for the time being neither company was prepared to reveal even what chromosome the gene had been found on.

"I don't think there's such a thing as 'the' schizophrenia gene," he added.

However, he said, the gene just found could be used to identify family members most at risk before they fall ill, allowing doctors to target the minimum number of people with new drugs which delay or prevent onset of the disease.

Sue Baker, spokeswoman for the mental health charity Mind, said: "There might be people who know they have a good chance of getting schizophrenia in future. Must they then spend the next 40 years taking drugs which make them ill in a different way?"



THE GUARDIAN  
Sunday October 22, 2000

## GM VIRUS "CURE" FOR HEART DISEASE

Revolutionary plan to inject coronary patients with microbes grown in lab

Robin McKie, Science Editor

Scientists are preparing to infect heart disease patients with genetically engineered viruses. The modified microbes would kickstart the patients' hearts into manufacturing life-saving proteins and so restore their health, say the researchers.

The project is part of an ambitious programme aimed at countering coronary disease, now sweeping Britain. In the past 10 years, hospital admissions of patients with serious heart impairment have risen by 50 per cent. It is now the leading cause of death in the

country.

Several onslaughts have been launched in a concerted bid to tackle the disease, including a major programme based in Glasgow, a city afflicted with the nation's worst cardiac statistics.

"Most coronary research has concentrated on prevention, on changing people's lifestyles so they reduce their risk of getting heart disease," said Professor Godfrey Smith, of Glasgow University's Institute of Biomedical and Life Science. "By contrast, we are trying to put things right after heart disease sets in, and to do that we plan to exploit genetically modified viruses."

Scientists have found that as heart disease begins to affect a person, arteries thicken, cholesterol levels rise, and – crucially – their heart cells become damaged. As a result, cells stop making a series of key proteins needed for their survival.

"It is downhill after that," Smith said. "The patient becomes a heart attack timebomb. Their cells perform less and less well, until full cardiac arrest ensues."

In a bid to understand this cascade of cardiac disintegration, Smith and his team have studied biopsies from coronary bypass patients. In each case a few hundred cells were taken from the heart's complement of 10 million. Using these, the team pinpointed a key protein, Serca-2, that determines the health of a coronary cell. In low levels, a person risks a heart attack. In elevated amounts, their prospects look good.

"It is one thing identifying a missing protein, it is a very different matter when you try to put it back in a

cell," Smith said. "However, we believe we have found a way, using genetically modified viruses."

Viruses infect our bodies by inserting DNA into our cells, which then begin to manufacture fragments of virus. By adding a gene for a particular protein to the virus, an infected cell will then be persuaded to manufacture that protein as well.

Experiments by Smith and his team, using viruses, genetically engineered to make the heart protein, are getting heart cells, grown in the laboratory, to resume manufacture of normal levels of Serca-2. The final phase will be to launch clinical trials on humans.

"It is a controversial idea," Smith said. "A related project in America was recently suspended when a patient died. However, we will be proceeding very cautiously. In addition, any virus used on a human patient will have been disabled so it cannot reproduce inside their bodies."

The Glasgow project has also developed a test to detect when heart cells have become seriously damaged and which can therefore predict when a person is at imminent risk of having a major coronary. "We found that cells in a diseased heart release large amounts of a protein – called BNP, brain natriuretic peptide," said Professor Henry Dargie, leader of this part of the project. "We use that as the test."

The end result, say the Glasgow researchers, will be a test that will pinpoint potential heart attack victims, and the development of techniques that may counter their condition.



REUTER  
October 25, 2000

## NEW, NONINVASIVE TEST DETECTS MOST COLON CANCERS

NEW YORK (Reuters Health) – An experimental, noninvasive test detects more than 9 out of 10 cases of colorectal cancer, according to a new report. If larger studies confirm the effectiveness of the screen, which looks for abnormal DNA in a stool sample, it may become an appealing option for people who are reluctant to undergo invasive tests to detect colon cancer and precancerous growths called polyps, the study's lead author said in a press conference Tuesday. "We believe that this test has the promise to reduce many of the lives needlessly lost by this very common malignancy, and change the way we screen for colorectal cancer," said Dr David A. Ahlquist, of the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota.

Ahlquist said that the new screen would never replace

the "gold standard" for detecting colon cancer, colonoscopy, which detects virtually all cases of colorectal cancer. People at high risk of colorectal cancer should probably still undergo colonoscopy, he explained.

But for people who have a lower risk, the new noninvasive test may be a good option, according to Ahlquist. He noted that people who are reluctant to undergo invasive testing like colonoscopy or a less extensive test called flexible sigmoidoscopy might be more willing to have the new screen. And although the screen needs to be studied more, it appears to be considerably more accurate than fecal occult blood testing, a screen that looks for blood in the stool.

The experimental screen, which was tested by

investigators at Mayo and at EXACT Laboratories in Maynard, Massachusetts, measures abnormal DNA that is shed from the lining of colorectal polyps and tumors, Ahlquist explained. To test how well the screen works, the researchers tested it on 22 people with colorectal cancer, 11 people with polyps and 28 healthy people.

Writing in the November issue of the journal *Gastroenterology*, Ahlquist and his colleagues report that the test detected cancer in 20 out of 22 people with cancer, an accuracy rate of 91%. And the DNA testing detected 73 to 82% of precancerous polyps, according to the report. In contrast, conventional fecal occult blood testing did not detect any polyps. The researchers also note that the new test did not produce any false-positive results in patients who did not have cancer or polyps.

Ahlquist noted that 60,000 Americans die from colorectal cancer each year, even though it is almost always curable if detected early enough. And if polyps

are detected before they become malignant, colorectal cancer can almost always be prevented, he said.

The new test, since it is noninvasive, may be more appealing to many people, the Mayo researcher said. The test is also patient-friendly because it does not require people to restrict their diet or medications in any way, he noted. In addition, unlike flexible sigmoidoscopy, which only examines the lower half of the colon, the EXACT test detects polyps and tumors throughout the colon, Ahlquist explained.

Depending on the results of larger studies testing the EXACT screen, the test will not be available for at least 2 to 3 years, Ahlquist said. The cost of the test has not been determined, although by reducing the need for colonoscopies in many cases, which can cost more than \$1,000, the test may end up saving healthcare dollars, Ahlquist said.



REUTER  
October 27, 2000

## Ovarian Cancer Drug Approved in EU

Laura Gilcrest

WASHINGTON (Reuters Health) – Alza Corporation has received approval in the Europe Union (EU) to market its anti-cancer drug Caelyx (pegylated liposomal doxorubicin) for treating advanced ovarian cancer in women who have failed other therapy.

About 20% of patients with the disease do not respond to chemotherapy and approximately 50% who do respond experience relapse within 2 years.

Caelyx, called Doxil in the US, uses a targeted delivery system called Stealth, which helps the drug evade detection by the body's immune system for a

longer period, increasing the likelihood that the medication will reach the targeted tumor, according to the company.

Approximately 25,200 new cases of ovarian cancer were diagnosed in the US in 1999 compared with about 35,000 cases in the EU. Ovarian cancer, the second most common gynecological cancer in the US and the deadliest, is often diagnosed in an advanced stage, because it presents few early symptoms, Alza noted.



THE NEW YORK TIMES  
October 31, 2000

## NEWFOUND PROTEIN TOUCHES OFF RACE FOR NEW THERAPIES

Nicholas Wade

A long-elusive protein that could have a serious impact in medicine has recently come to light because of the availability of the human genome sequence.

The protein stimulates the cells of the immune system to grow and divide and to churn out antibodies. The existence of such an agent has long been surmised, but until now it has escaped detection.

The importance of its role in the body and of its target, the antibody-producing cells known as B cells, means the protein is being considered as the basis for treating three separate groups of diseases: the

autoimmune disease known as lupus, certain immune-deficiency diseases, and B cell lymphomas, an important group of cancers.

At least six separate groups of researchers independently discovered the protein, which was a missing member of a well-known family of cell-stimulating factors, or cytokines, known as the TNF family. By searching genome databases for genes with a pattern of DNA letters similar to those of known TNF family members, the researchers fished out the new gene. Five of these reports were published in 1999 and

a sixth this year.

Just as victory has many fathers, the new protein is blessed with six different names, a handicap that it will bear until some scientific nomenclature committee comes to its rescue. These include jargon based acronyms such as TALL-1, THANK and BAFF and the label zTNF4. Perhaps the least awkward is BLYS, for B lymphocyte stimulator. B lymphocyte is the B cell's proper name.

Several companies have plans for treatments based on the B cell stimulator protein. ZymoGenetics, a biotechnology company in Seattle, showed in April that it could improve a lupus-like disease in mice with an anti-BLYS treatment. *Lupus erythematosus*, the principal kind, is an autoimmune disease in which the B cells produce copious antibodies, some of which attack the body's own tissues.

Figuring that an excess of BLYS might be the force that was driving the B cells, Dr Jane Gross of ZymoGenetics and other researchers injected the mice with another protein that mops up the stimulator, and showed that the lupus-like symptoms of the mice improved.

A company that is taking the B cell stimulator protein in at least three directions is Human Genome Sciences of Rockville, Md. Though it was one of the last to publish its discovery, the company says it was the first to file patent applications, which cover the use of BLYS in the three diseases and as an enhancer of vaccines.

Yesterday two groups of researchers working with the company reported at a meeting of the American College of Rheumatology in Philadelphia that levels of BLYS are generally elevated in patients with lupus. It was the first time that BLYS has been implicated in the human version of the disease.

"These data speak strongly to BLYS being part of the chain of causality in lupus," said Dr Robert P. Kimberly of the University of Alabama, an author of one of the studies.

If BLYS is to blame for lupus patients' errant B cells, an obvious treatment strategy is to bank down the levels of BLYS in the bloodstream.

The ZymoGenetics approach is to make copies of one of the receptor proteins that stud the surface of B cells and to which BLYS binds. These decoy receptors have a high affinity for BLYS, and when injected in soluble form into the bloodstream they divert BLYS from the receptors attached to B cells.

Human Genome Sciences has hired the Cambridge Antibody Technology Group of Cambridge, England, to make an antibody to BLYS. By linking the human antibody-making genes to bacterial viruses, Cambridge Antibody Technology can generate the same variety of

antibodies on the surface of bacteria that the human produces in response to a foreign protein. An antibody tailored to have an affinity for BLYS can then be selected from the artificially made library.

Dr William Haseltine, the chief executive of Human Genome Sciences, said it would take nine months to start manufacturing an anti-BLYS antibody to federal standards. The company will then start a clinical test of the antibody in lupus patients.

The new finding that BLYS is elevated in people with lupus is "a nice advance," said Dr Carl F. Ware, an immunologist at the La Jolla Institute for Allergy and Immunology in San Diego.

He said the decoy receptor method has been proved to work, in the case of two drugs that act as a decoy for the protein that causes inflammation in rheumatoid arthritis, but that it remained to be seen how well the anti-BLYS antibody would work in lupus patients.

At the opposite end of the spectrum from the lupus patients who make too much BLYS are those who for a variety of reasons make too little. BLYS itself could be a useful treatment for a group of disorders known as common variable immunodeficiency. A clinical trial to test the safety of BLYS is about to start.

A third possible use for BLYS is in treating a group of cancers that develop from B cells at various stages of their development. These cancers, known as B cell lymphomas, retain many B cell properties including, in at least some cases, that of displaying the usual BLYS receptors on their surface. When the BLYS protein hits the receptor of any B cell, the cell draws both BLYS and the occupied receptor into itself, recycling the receptor's components and degrading the BLYS.

This behavior, and that fact that only mature B cells display the BLYS receptors, may provide the opportunity to kill B cell lymphomas selectively, Dr Haseltine said. His company is preparing BLYS molecules that are linked to a radioactive chemical. Unlike most chemotherapy agents, which kill cells unselectively, the radioactive BLYS would home in on the cancerous B cell and the mature B cells, he said; the patient's immune system would be reconstituted from the younger B cells.

Clinical trials of radioactive BLYS could begin at the end of next year, said Dr Craig A. Rosen, the company's research director.

Dr Bart Barlogie, an expert on myeloma at the University of Arkansas and a consultant to Human Genome Sciences, said the idea of radioactive BLYS was "a very rational approach and technically feasible, and I look forward to seeing it evaluated."

◆

## NEW HOPE FOR HEART FAILURE PATIENTS

### Arthritis drug may slow disease progression

HOUSTON, Texas (CNN) — A genetically engineered protein called Enbrel, approved last year for the treatment of rheumatoid arthritis, is continuing to show promise against another threat — congestive heart failure.

The leading cause of hospitalizations for older Americans, congestive heart failure is a progressive weakening of the heart muscle that robs the organ of its ability to pump. It affects 4.5 million people in the United States and some 400,000 new cases are diagnosed each year. The debilitating and deadly condition is often characterized by swelling of the ankles and legs and shortness of breath — particularly when lying down. Half of those who have the disease will die within five years.

"My heart was just gradually getting worse," said Gloria Audd, who had a heart attack at age 50 and has since had a bypass and two angioplasty procedures. "I was just getting to the point where I couldn't hardly move, and I couldn't go any place."

Audd had developed heart failure, and her weakened heart could not sustain much activity. Standard treatments were tried, but were not very effective, she said.

Doctors asked her to try Enbrel, the commercial name for the genetically engineered protein etanercept. Researchers are beginning to link heart disease to inflammation — the same culprit that causes arthritis pain in joints.

"The concept with etanercept, or Enbrel, was that we're reducing inflammation within the myocardium, and hoping the myocardium will actually heal," said Dr Douglas Mann of the Baylor College of Medicine. "We've been able to demonstrate that those patients actually had reversal in the size of their heart... as well as improvement in their overall functional capacity and... in quality of life."

Etanercept tackles a substance called tumor necrosis factor, explained Dr Andrew Smith, medical director of the heart failure and transplant program at Emory University School of Medicine in Atlanta, Georgia. "The failing heart produces TNE, and it's thought that

there is an association between muscle-wasting syndromes and the activation of this substance," Smith said.

Etanercept "is an interesting drug," the Emory assistant professor of cardiology continued. "This drug is a receptor to this substance (TNF) so it binds there and becomes inactive."

Mann, along with colleagues at the University of Pittsburgh Medical Center in Pennsylvania, reported on a Phase I trial with etanercept last year, saying the drug appeared to significantly improve quality of life for some patients.

Audd has been taking Enbrel almost two years now, and she is convinced it has benefits.

"I don't know what I'd have done without it," she said. "In my walking, there's no comparison. I used to have to stop every few feet, and I had angina. Now I can get pretty far, and sometimes I get a little out of breath."

Enbrel may slightly improve heart function, but is not a cure, Mann said. A study of 47 patients followed over three months found that 60 percent of those receiving high doses of etanercept improved, while half of those on lesser doses did.

Still, Enbrel has not become a standard of care of heart failure. A large, multi-center trial is now ongoing with nearly 1,000 patients enrolled, said Smith. "It will go on for several years," he added, saying the trial is to "look at whether giving this drug long-term is going to have benefit, improve survival, make people feel better and reduce hospitalization."

Smith said he is "cautiously optimistic" about the results so far, but "from a practical standpoint, the downside is it's very expensive."

Etanercept is administered by injection, similar to insulin, and costs an average of \$1,500 a month, Smith said.

Still, it shows promise against several other conditions as well, including Crohn's disease, ulcerative colitis and psoriasis. "These are chronic inflammatory conditions," said the Emory cardiologist. ●

## HIV GENE BREAKTHROUGH

Scientists have identified a gene that can determine whether a person contracts HIV or develops AIDS.

The gene, called RANTES, can significantly increase an individual's chances of being infected with HIV.

But it has also been found to slow down the progression from HIV to AIDS.

The discovery has led to hopes that scientists may be close to discovering why some people are immune to disease and why others are more susceptible.

This in turn could assist scientists who are working on HIV treatments and possible cures.

Researchers in the US suggest that if they could develop a drug that mimicked the gene they could stop HIV from developing into AIDS for many people.

They discovered that tiny differences in the RANTES gene, which is part of the immune system, can double a person's susceptibility to HIV.

However, the same variation also means that an individual infected with HIV will take about 40% longer to develop AIDS.

Dr Anthony Fauci, director of the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), described the finding as a "first".

"This study offers the first genetic evidence that

RANTES affects the risk of HIV transmission".

"It also adds to the evidence that RANTES can slow the progression to AIDS in HIV-positive individuals, lending support to the search for a drug that mimics this gene's action."

The research has prompted some companies to begin work on developing a RANTES-based treatment that could be used to slow the progression rate of HIV in some patients.

Scientists have already identified the gene which makes an individual practically resistant to HIV.

That gene, called CCR5, prevents the T-cell receptors that HIV uses from being made in the first place.

However, Dr David McDermott, who led this latest research, said that the discovery does not mean that people with this gene are immune.

"If you stand in the way of a speeding truck, the risk of death is very high," he said. ●

*The study is published in the Journal of AIDS. ❖❖*

REUTER  
November 15, 2000

## SCIENTISTS TEMPT OLD WITH MENTAL MAGIC OF YOUTH

LONDON (Reuters) – Scientists working in London say they have discovered why memories fade with age in a breakthrough that could one day see the old regaining the brainpower of their youth.

Wednesday's report in *New Scientist* magazine said that tests on elderly, genetically modified mice found they did just as well in learning and memory tests as young, normal mice.

The international team of scientists from University College London led by Karl Peter Giese is trying to develop drugs that mimic the effects of the genetic mutation, and that may restore old people's ability to recall and learn, the report said.

Scientists say that nerve cells in the hippocampus, a

brain structure that plays a key role in learning and memory, take time to recover after functioning before they can fire again.

This recovery period is thought to get longer with age, the report said. The genetic modification successfully reduced the recovery period, reversing the effects of memory loss.

Researchers said the evidence collected so far suggested the drugs could only be used to treat the loss of mental abilities, not to prevent brainpower going in the first place. ●

NATIONAL GEOGRAPHIC.com  
AScribe Newswire  
November 17, 2000

## GENE BREAKTHROUGH MAY HELP LEUKEMIA TREATMENT

PHILADELPHIA – In a just-completed study, two collaborating groups of scientists at The Wistar Institute have identified the structure of a molecule known to regulate gene expression. The molecule, called Esa1, is essential for cell growth in yeast and is related to a human molecule that has been implicated

in certain forms of leukemia.

The scientists also compared this new structure with that of several molecules with related function but dissimilar composition. The comparison revealed unanticipated structural similarities, suggesting the molecules likely share a common mode of action,

whatever their chemical dissimilarities. The new findings are reported in the November issue of *Molecular Cell*, to be published November 17.

The ability to turn genes on and off appropriately is key to normal function in all cells, and mutations in the regulatory molecules studied have been linked to an array of diseases, including cancers. The finding that these molecules, known as histone acetyltransferases, or HATs, share important structural features and perhaps a unified mechanism of action highlights the potential value of any anti-cancer drugs that would target this mechanism.

"These molecules help balance the activation and inactivation of genes in the cell in a way that appears to be crucial to health," says Ronen Marmorstein, Ph.D., senior author on the study and an associate professor at The Wistar Institute. "When they are disrupted, disease states such as cancer can result. So, the development of drugs to modify their activity, perhaps based on structural insights, could have significant medical implications."

The study used X-ray crystallography to obtain the structures of the molecules, a much more demanding analytical technique than, for example, DNA-sequence comparisons. But the use of the more strenuous approach proved pivotal.

"We couldn't have anticipated the structural similarities among these molecules from their genetic sequences," says Shelley L. Berger, Ph.D., a co-author on the study and an associate professor at The Wistar Institute. "We needed the structural comparisons to come to the conclusions we came to."

Scientists have only recently begun to fully appreciate the role played by histone acetyltransferases in promoting gene expression. They work in coordination with a related group of regulatory molecules called histone deacetylases, which inhibit the expression of genes.

Both act on histones, which are small proteins around which DNA coils itself to form structures called nucleosomes. Compact strings of nucleosomes, then, form into chromosomes, of which humans have 23 pairs in the nucleus of every cell. When the DNA is tightly wrapped around the histones, the genes cannot be accessed and their expression is repressed. When the DNA coils around the histones are loosened, the genes become available for expression.

Although scientists have yet to fully illuminate the process, they know that histone acetyltransferases add an acetyl molecule to a tail-like structure on the histones, which has the effect of loosening the DNA coils. Histone deacetylases remove an acetyl molecule from the histone tails, causing the DNA to wrap more tightly around the histones. The molecules compared by the Wistar researchers come from the MYST, Gcn5/PCAF, and Hat1 families of histone acetyltransferases, with Esal being a member of the MYST family.

The lead author on the study is Yuan Yan, B.S. In addition to Marmorstein and Berger, the other co-authors are Nikolai A. Barlev, Ph.D., and Randall H. Haley, B.S. Funding for the work came from the National Institutes of Health.

The Wistar Institute is an independent nonprofit biomedical research institution dedicated to discovering the basic mechanisms underlying major diseases, including cancer and AIDS, and to developing fundamentally new strategies to prevent or treat them. The Institute is a National Cancer Institute - designated Cancer Center - one of the nation's first, funded continuously since 1968, and one of only ten focused on basic research. Founded in 1892, Wistar was the first institution of its kind devoted to medical research and training in the nation.

STOCKHOUSE.com  
November 14, 2000

## NEXELL THERAPEUTICS INC. RECEIVES U.S. PATENT FOR GENETIC MODIFICATION AND USE OF KEY HUMAN IMMUNE SYSTEM CELL

Nexell Therapeutics Inc. (NASDAQ:NEXL) announced today that the Company has received a patent (No. 6,146,623) from the U.S. Patent and Trademark Office covering several methods for preparing and administering genetically altered neutrophil precursor cells. In the body, these cells rapidly divide and mature into neutrophils, an immune system cell responsible for defending the body against bacteria.

Specifically, the patent covers the introduction, in an ex vivo setting, of genetic material (DNA) into either

progenitor cells (e.g., CD34+ stem cells) that are then cultured to produce neutrophil precursors or into the neutrophil precursors themselves to correct a genetic defect or render the mature neutrophils more resistant to a specific drug. The patent also covers the administration of the resulting compositions to patients suffering from neutrophil defects or undergoing chemotherapy. For example, these modified cells may have applications in treating inherited neutrophil disorders such as chronic granulomatous disease, in which patients' neutrophils



fail to produce a key bacteria-killing chemical.

"Cell-based gene therapy is still in an early research phase, though there have been some promising initial results from several laboratories over the past year," said William A. Albright, Jr., President and COO of Nexell Therapeutics Inc. "This patent adds to the intellectual property estate we are assembling to provide a basis for future research and development of gene therapies that utilize CD34+ stem cells as a starting cell source."

Nexell announced in October 1999 that it had received methods and composition patents in the U.S. for selecting and culturing neutrophil precursor cells, including their production from CD34+ stem cells, as an experimental treatment for neutropenia, a common side effect of chemotherapy.

#### *Nexell Therapeutics Inc.*

Located in Irvine, California, Nexell Therapeutics Inc. is a biotechnology company that is a world leader in the clinical use of hematopoietic stem cells. Nexell markets advanced technologies to facilitate ex vivo manipulation of cells for clinical and investigational treatment approaches in cancer, autoimmune, and genetic diseases, and is developing proprietary cell-based therapies that address major unmet medical needs. The Company's stem cell selection, cell culture

and expansion, cell storage, and in vitro tumor diagnostic products are currently available in major world markets, including the U.S. and Europe. In addition to supporting internal clinical development, this commercial platform allows Nexell to participate broadly in outside research protocols that are helping to define the frontiers of cell-based medicine.

•

The Private Securities Litigation Reform Act of 1995 provides a "safe harbor" for certain forward-looking statements. The forward-looking statements contained in this release are subject to certain risks and uncertainties. Actual results could differ materially from current expectations. Among the factors which could affect the Company's actual results and could cause results to differ from those contained in the forward-looking statements contained herein are: the timely commencement and success of the Company's clinical trials and other research endeavors, delays in receiving FDA or other regulatory approvals, the development of competing therapies and/or technologies, the terms of any future strategic alliances, the possible need for additional capital, and any additional factors described from time to time in the Company's filings with the SEC. ••

NATURE  
November 23, 2000

## MEDICINE: VIRUS HOPE FOR DIABETICS

*Valerie Depraetere*

Diabetic rats go into remission five days after being given a new gene, paving the way for clinical trials of the therapy. If effective in humans, this gene therapy would mean the end of frequent insulin injections and occasional dangerous comas for diabetes sufferers.

Ji-Won Yoon at Yonsei University, Seoul, Korea, and his colleagues have cured rats with diabetes by engineering them to produce a reasonably efficient insulin analogue - and, crucially, to produce it in response the levels of glucose in their blood.

The team delivers the insulin gene by infecting rodents with a virus that is genetically modified so that it cannot spread or damage infected cells.

Diabetics produce insufficient insulin due to a malfunction in the beta cells of their pancreas. Insulin is the hormone that regulates blood sugar levels. Normally beta cells rapidly release insulin into the blood in response to changes in blood glucose concentration.

Insufficient blood glucose causes the body to run out of energy. Too much and the blood thickens, putting more

stress on the heart, and increasing the risk of a stroke.

There are two types of diabetes. Type 2, the most common form, is caused by diet. It primarily affects overweight people in middle age, and is becoming increasingly common in wealthy western countries. Type 1, the genetic form of diabetes, starts in childhood or teenage years and affects about three people in every thousand.

At present, both types are treated with manual insulin injections or continuous pump-released insulin. But these therapies are disruptive to patients' lives. And their effects are clumsy: glucose and insulin levels cannot be adjusted moment by moment as they are in a healthy body by beta cells.

Patients often reject grafts of insulin-producing cells and efforts to regenerate healthy beta cells have not been successful. Gene therapy thus offers much-needed hope.

"Our gene therapy strategy could be applied to some patients with type 2 diabetes as well, as the defect is also in insulin production, but this remains to be tested," Yoon adds.

Jerrold M. Olefsky, who works on diabetes at the University of California, San Diego, is amazed the gene therapy worked so well, despite the fact that the insulin response to high blood glucose is slower in treated diabetic animals than in healthy animals.

Apparently, because the response is closely coupled

to blood glucose, it is preferable to existing regular-dose therapies, even if it is more sluggish than normal.

Valerie Depraetere is an Associate Editor of *Nature Cell Biology*.

INFORMNAUKA  
November 24, 2000

## APOPTOSIS IS A WAY TO TREAT CANCER

*Novosibirsk, Division of Biotechnology  
at Novosibirsk Plant of Medical Preparations  
"NOVOMED"*

Russian scientists have suggested a new way of cancer treatment. They have developed a technique, which forces cancer cells to destroy themselves without any serious complications for the rest of the body. To produce a drug that humankind needs so urgently they require 3–4 years and investments of 8–10 million dollars.

Nature is wise; it provides everything including mechanisms of organism recovery. Often the goal of researchers is to reveal these mechanisms and to learn how to use them for the good of humankind. When they succeed in doing this, new medicines or ways of treatment come into being.

But can Nature suggest a way to cope with cancer, one of the most urgent problems? In fact, it can in the form of apoptosis (programmed cell death). Moreover, the cells of intermediate organs (e.g., gills and tail) in developing human embryos are dissolved by apoptosis without any pain or intoxication.

In the adult body, as well as in the embryo, billions of mature cells destroy themselves every day and their components are used to build new cells. We do not even notice this natural and smooth process as it occurs – invented by Nature itself and approved by evolution. At present, scientists around the world study apoptosis intensively. We already know that apoptosis destroys the membranes of intracellular organelles (e.g., mitochondria), while the outer cell membrane remains intact. The cells actually devour themselves from the inside without causing any complications for the rest of the body. In other words, the technology of cell rebuilding is wasteless.

Russian researchers intend to use apoptosis for cancer treatment. They have developed a technique, which forces tumour cells to kill themselves. This

research was initiated and led by Dr Vladimir N. Pak, head of the Division of Biotechnology at "Novomed" Company, Novosibirsk. Scientists from the Institute of Bioorganic Chemistry and some other research centres also participated in this work.

Apoptosis in a cell can be initiated by bursting the membranes of its organelles (such as mitochondria). The researchers selected chemical compounds, that are able to cause such an effect. These compounds are in fact well-known drugs, although they have never before been used for tumour treatment. The next step was to deliver these substances into the cell. It was discovered that the human protein, alpha-fetoprotein can easily be assimilated into tumour cells. Being used as a carrier, it delivers the drugs directly into the cancer cells, which then start to kill themselves.

Alpha-fetoprotein is derived from abortive blood; therefore, its cost is obviously rather high. The other apoptosis-provoking components of the novel drug are not cheap either. Nevertheless, the drug will cost much less than the agents used in chemotherapy treatment or other anti-tumour drugs being applied at present.

The new drug has not passed the full clinical trials required in Russia because of a lack of funds. However, the drug consists of well-known medicines, proven to be safe, so it has been used to treat several volunteer patients with severe stages of cancer. Doctors have estimated the results of treatment as very satisfactory.

The researchers have already named the new drug "Reducin". But there is a long way from the laboratory to the market, which requires 3–4 years and 8–10 million dollars. At present, the researchers do not have sufficient funds to finish the investigation and organize production, so they are seeking partnership.

## “FISHY” CHOCOLATE TO CUT HEART DISEASE

Guilty chocaholics everywhere could soon have their prayers answered – a bar that reduces your risk of suffering a heart attack.

One of Britain’s leading heart-disease experts has called for fish oil to be added to chocolate and other fatty foods after her study confirmed that eating fish four times a week improves blood-vessel function dramatically and reduces the risk of heart disease.

Professor Jill Belch, of Dundee University, is calling on dairy farmers to add fish oil to cow feed and for cocoa plants to be genetically modified to contain the beneficial fish oil components eicosapentanoic acid (EPA) and docosahexapentanoic acid (DHA).

Scots are renowned for their fatty diet and have the highest incidence of heart disease in the western world. New figures released last week revealed that someone in Scotland dies from heart disease every 15 minutes.

Belch, professor of vascular medicine, said: “We have to be realistic and have to accept that a lot of people will not increase their intake of fish. Therefore, we want to be able to give them some food they normally eat, but enhanced with fish oil.

“If you put fish oil into a bar of chocolate and make it taste nice, we would really get to impact on health. We would all prefer to eat a bar of chocolate than fish.”

She suggested that components of fish oil could also be added to crops to make more blood-vessel friendly food such as bread and porridge. It could also be added to milk.

“I think chocolate would be a good one because it contains fat,” said Belch, who denied that it would encourage people to eat more of it. She said it would still fulfil government guidelines on trying to increase levels of unsaturated fats.

Bill Macfarlane-Smith, spokesman for the Scottish Crop Research Institute, confirmed that plants could be modified to produce the relevant fatty acids contained in fish oils by adding genes that contained them. Although there is a moratorium in Britain on producing commercial genetically engineered products, Macfarlane-Smith said: “We would be happy

to look at this.”

Ian Mackie, production development manager at Scottish chocolate manufacturer Duncans, described the idea of a fish oil-enhanced chocolate bar as “interesting”.

Mary Contini, director of Italian food specialist Valvona & Crolla and a campaigner for a healthier diet for children, was horrified at the suggestion.

Contini said it was important to train ourselves and our children to eat a proper, varied diet. “I would take fish-oil tablet, but I would never add fish oil to chocolate,” she said. “I think that kind of alternative is off the wall. If you need fish oil, eat more fish.”

But Belch believes the findings of her study are so important that creative thinking is called for.

The 2 million pounds government-funded study carried out by Belch and her colleagues at Dundee University monitored the effects of a range of oil supplements, each of which represented a different diet. A total of 176 volunteers took the supplements over an eight-month period. The equivalent of the Scottish diet in capsule form was compared with olive oil, evening primrose oil, soya bean oil and tuna fish oil. Those who took the fish oil supplements showed a 20% improvement in blood flow.

Although it has been long acknowledged that fish is good for us, this is the first study to prove that changing your diet can physically affect the health of blood vessels.

Belch, who wants to see a return of the tradition of eating fish on Fridays – particularly in schools and work canteens – hopes the Food Standards Agency will look at new policies in the light of her findings.

“We now have concrete evidence that fish oils taken regularly over a prolonged period are good for you,” she said.

“We have to get healthier fats back into our diets. I am certain there is potential here for changing the things we eat.”



---

# Vaccine

BOWDITCH GROUP BIOTECH AND DEVELOPMENT NEWSLETTER

September 27, 2000

## TOMATOES AND BANANAS GENETICALLY MODIFIED TO CONTAIN HEPATITIS B VACCINE

Professor Charles Arntzen, who leads a team of the world's top plant scientists at Cornell University, announced that tomatoes and bananas genetically modified to contain hepatitis B vaccine could rid the world of the virus. Hepatitis B, which causes high fever and attacks the liver, is a precursor of liver cancer, the biggest single cause of cancer deaths. This new development will save hundreds of thousands of lives a year, according to Arntzen. Successful experiments show that the vaccine worked, he added, and will cost less than one penny a dose to make. A single gene transferred into a tomato or banana plant is

reproduced as a protein thousands of times inside the fruit. When eaten it passes into the intestine and then into the blood stream producing antibodies against hepatitis B, working the same way as a traditionally injected but much more expensive vaccine. Arntzen was cited as saying the vaccine has been held back because the US department of agriculture and the food and drug administration had no licensing mechanism for plant vaccines, adding, "They are working on it and hope to have something up and running in two years." ●

---

DAILY YOMIURI

November 1, 2000

## HEPATITIS ANTIBODY MADE FROM GM RICE

*Yomiuri Shimbun*

A research team of the Science University of Tokyo has succeeded in using genetically modified rice plants to produce the hepatitis B antibody, which can be used to produce immunity to the virus, it was learned Monday.

Until now, blood from hepatitis B carriers has been used to manufacture the products.

Jo Chiba, a professor of the university and the team's leader, said using rice plants instead of blood from hepatitis B carriers will not only cut manufacturing costs, but also will reduce the chance of other viruses entering the products.

About 300 million people worldwide carry the hepatitis B virus. In developing countries, which lack the funds to purchase expensive immunoglobulin, or antibody, products, it is particularly difficult to control the disease.

China, which has large numbers of hepatitis B sufferers, has expressed interest in developing immunoglobulin products using the new method because large quantities can be manufactured at a low cost.

A Shanghai bioproducts research institute has teamed up with the team to develop the method for practical use.

The majority of people with hepatitis B were infected with the virus at birth.

Studies have shown that if newborn babies at risk of the virus are given a hepatitis B vaccine in conjunction with immunoglobulin products, it almost entirely eliminates the chance of the babies being infected with the virus.

In developed countries, including Japan, the number of people with hepatitis B has been steadily declining.

Until now, production of both the hepatitis B vaccine and immunoglobulin products has relied on advanced technology. However, by using GM rice plants to cultivate the hepatitis B antibody, the research team has greatly simplified the process.

By implanting the hepatitis B antibody into rice plant genes and then cultivating the plants, the research team succeeded in creating a gene that produces the antibodies.

The team then extracted the antibody from the leaves of the plants and conducted experiments in test tubes, confirming the antibody's ability to attach to and kill the virus. ●

## ISRAELI AND AMERICAN SCIENTISTS HAVE CREATED THE VACCINE WHICH PREVENTED THE DEVELOPMENT OF AIDS IN MONKEYS DURING THE 140-DAYS' EXPERIMENT. BUT IT IS TOO EARLY TO SPEAK ABOUT THE POSSIBLE APPLICATION OF THE VACCINE FOR HUMANS

Marina Astvatsaturyan

The first thing that the scientists want to point out is the limited effect of the new vaccine. It doesn't does not spare animals from the contamination with the deadly virus, but nevertheless slows down the development of the disease effectively, driving the amount of infectious particles to an indeterminable level during the experiment. As the researchers from the centre of medical researches Beth Israel Deaconess and Harvard Medical School report in the last issue of *Science* (Oct. 20, 2000), the vaccine is complex. It is based on the virus' DNA and the immune system proteins. In the virus DNA, designed by the scientists, the genes from the two immune deficiency viruses – the human and the monkey version – are combined. It is important to note, that these two genes do not make the virus themselves and cannot cause the disease. The previous attempts to make a vaccine in a traditional way, that is, on the basis of the proteins of the virus, had not been successful due to the high mutation rate of the infectious agent: just when the immune system started to produce the antibodies against one form of a virus, it was already being attacked by another form. The present vaccine contains, apart from DNA the immune system protein interleicin and immunoglobulin G. The monkeys, that received the drug were able to develop the so-called killer T-cells which prevented the development of the disease. The mechanism of action

of the drug is as follows: the DNA provides virus proteins, which cause the response from the cell infected by the virus. The cell signals about the intervention to the killer cells, whose numbers are increased with the help of the immune factors introduced into the vaccine.

16 animals (8 in the experimental and 8 in the control groups) participated in the experiment. Both groups were infected with the human virus. The animals in the control group were receiving a placebo. In the animals treated with the vaccine the level of virus became imperceptible after the 140 days of treatment. The animals in the control group have developed all the clinical symptoms of the disease, and the half of these monkeys died. Still the developers of the new vaccine think that the main result is the ability to alter the course of the disease and to prevent an epidemic, as the decreased level of virus particles in one body means the lesser probability of the transfer of the infection to the others. David Baltimore from the National Institute of Health told the *New York Times* that while it is impossible to provide the 35 million of world's HIV-infected patients with the expensive anti-AIDS medicines, the vaccination that could stop the propagation of the disease brings a new hope. In case, of course, if the method tested with the monkeys will appear applicable to humans. ●

REUTER  
October 30, 2000

## POSSIBLE POTATO VACCINE

Maggie Fox

### *Researchers: A Step Closer to Hepatitis B Prevention*

WASHINGTON, – Researchers said today they had taken a step closer to making an edible vaccine against hepatitis B, a virus that infects billions of people and that can lead to liver disease, cancer and even death.

They said they had genetically engineered a potato that produces the vaccine in its flesh.

"The hepatitis B vaccine currently in use is ... based on an antigen produced in yeast. We have shown we can produce the same antigen in plants," said Hugh Mason, who led the research at Cornell University's Boyce Thompson Institute for Plant Research, said in a

telephone interview.

Antigens are proteins on a virus or bacteria that stimulate the body to produce antibodies, which in turn flag an invader for destruction by immune cells.

For years scientists have known that a protein known as HBsAg can produce this response, and they can take the gene for this viral protein, insert it into yeast, which then grow and produce a protein that can be used to make vaccine.

But it is not cheap and it has to be refrigerated, making distribution in remote areas difficult. "Most developing countries just can't afford it," Mason said.

### *Tremendous Need for Vaccine*

With an estimated two billion people infected with hepatitis B, the need for a vaccine is tremendous.

"What we want to try to do is produce this material in plants and show their potential for delivery by just eating the plant material. Our study with mice suggested this could be a feasible strategy."

Mason's team genetically engineered potatoes to produce the protein and then fed the raw potatoes to mice. The mice produced antibodies against hepatitis B, the researchers wrote in the journal *Nature Biotechnology*.

Mason said further, as-yet unpublished studies in mice show they can increase the power of the vaccine, and it might be used as a booster for the injected vaccine. "Obviously there is going to be a difference between humans and mice," Mason said.

### *A More Robust Response*

"We do think it's likely that we will need a more robust response."

The Cornell researchers have also done a small study in human volunteers, but the British-based company they were working with, Axis Genetics Plc, went out of

business a year ago amid European fears about genetic work. He also thinks that fresh vegetables will not be used, but perhaps a processed version - maybe even a candy bar that would be stable and easy to distribute.

One big hurdle will be getting a commercial partner, Dr Julian Ma of Guy's Hospital in London said in a published commentary.

"Apart from a handful of small biotechnology companies, industry has been slow to invest in this field for a variety of reasons," Ma wrote in *Nature Biotechnology*.

"For certain, the commercialization of plant vaccines will require an unusual and imaginative collaboration between the agricultural and pharmaceutical industries. Another concern is the potential for commercial profit."

Ma noted that the current, injected hepatitis B vaccine had generated profits of \$1 billion a year. "It is extremely unlikely that a plant-derived alternative could come even close to matching this commercial success," Ma wrote.

The only current oral vaccine is for polio. ●

ELECTRONIC TELEGRAPH

November 2, 2000

## MICE PROTECTED BY VACCINE IN GM POTATOES

David Derbyshire

The day when a tablet of potato or sun-dried tomato replaces vaccination injections for deadly diseases has moved a step closer.

Scientists have successfully tested a genetically modified potato with a built-in vaccine for hepatitis B on mice, according to a report published last week. The oral vaccine passed through the animals' stomachs without being broken down and stimulated the production of antibodies against the disease.

The study is the latest to show the benefits of plant-derived vaccines and paves the way for cheap, painless medicines that could revolutionise disease prevention in the developing world. Human trials of oral vaccines derived from the GM potatoes are already under way. The researchers say there is a body of evidence to suggest that the technique will work in people.

The team from the Boyce Thompson Institute for Plant Research in Ithaca, New York, developed the potato vaccine by using the DNA sequence for a hepatitis B virus antigen. Vaccine antigens are proteins derived from the surface of a disease-causing organism that provoke an immune response, but which cannot cause the disease itself.

The sequence for the antigen was inserted into the DNA of a potato plant so that it was expressed throughout

the edible tuber. When mice were fed with three weekly doses of the potatoes they developed antibodies. Normally the antigen used in experiments would not pass through the intestine into the blood. It appears to have been protected from stomach acids and enzymes because it was expressed within the vegetable's cells.

The team also showed that a booster jab after three weeks produced a strong secondary immune response. Dr Hugh Mason, who led the research, published in *Nature Biotechnology*, said it was unlikely that GM fruit and vegetables with vaccines would be fed to people. Instead, they would be processed into pills or capsules.

Dr Mason said: "There is potential for variability of exposure and it would be hard to control the dose." The team is experimenting with sun-dried GM tomatoes that could be ground into an oral vaccine.

There have been concerns that pharmaceutical companies will see little profit in developing cheap drugs for the developing world, but Dr Mason is more optimistic. He said: "It's going to be somewhat difficult to get industrial partners involved, but once strong, compelling data becomes available and it becomes obvious that the strategy will work, I think it probably will be applied in developing countries. People don't like to be jabbed by needles." ●

## An Edible Anti-hepatitis Vaccine Based on Genetic Engineering Is Developed by the Scientists from the Cornell University

Marina Astvatsaturyan

The new method of vaccination against the virus afflicting millions people worldwide is based on the genetically modified potato, but not that which fights the pests and adverse environment conditions. This time it is a generically modified plant of a new generation, whose introduced features serve directly to the needs of man. Such plants already include banana vaccinating for poliomyelitis, tomatoes and rice with the increased contents of the provitamin A, experimental wheat which prevents the development of some forms of cancer and apples fighting caries. The proposed anti-hepatitis potatoes will produce the protein stimulating the production of the hepatitis B antibodies in a patient's body. It is the same protein what the action of the present vaccine produced from yeast is based on. The main disadvantages of the present vaccine are its high cost and the need for the special storage conditions. These factors make the vaccine which is currently being used practically inaccessible to the developing countries, those that suffer from the infectious diseases most of all. Both yeast, and transgenic potatoes contain an antigene - the element of a virus particle that signals to the immune system that there is some invader in the body it should fight with. The introduction of this protein into

potatoes by the methods of the genetic engineering manipulations allows the vaccination without an injection, the food vaccination, which, according to the Reuters, has already passed tests on mice. The scientists from the Cornell University's Boyce Thompson Institute for Plant Research report in the last issue of Nature Biotechnology that mice fed with a crude potatoes containing the antigene from the hepatitis virus, produce the appropriate antibodies already.

"Obviously there is going to be a difference between humans and mice," said Hugh Mason, one of the authors of the study. At the same time the human tests of the anti-hepatitis vaccine were interrupted when the British-based company the American scientists were working with, Axis Genetics Plc., went out of business a year ago amid European fears about genetic work. The other problem for the researchers is to find a commercial partner. Apart from a handful of small biotechnology companies, industry has been slow to invest in the new vaccine while the current, injected hepatitis B vaccine had generated profits of \$1 billion a year. The authors of the comment following the scientific publication express some doubts that the alternative vaccine from the transgenic plants could yield a comparable result. ●

STOCKHOUSE.com  
November 16, 2000

## Cell Genesys Comments on CBS Segment Highlighting Preliminary Clinical Result in GVAX® Lung Cancer Vaccine Trial

Cell Genesys, Inc. (Nasdaq: CEGE) today confirmed that a news segment aired Wednesday evening on CBS television highlighting an early positive result from Cell Genesys' ongoing Phase I/II GVAX® lung cancer vaccine clinical trial. It was reported that a patient with advanced non small-cell lung cancer who had failed standard treatments including chemotherapy, has experienced a complete response to vaccine treatment with the disappearance of all previously detected tumors based on standard radiologic studies. The patient was treated by John Nemunaitis, M.D., at U.S. Oncology in Dallas, Texas, which is one of eight clinical trial sites participating in this cancer vaccine trial. Cell Genesys had planned to enroll up to 40 patients in the Phase I/II clinical trial but has recently expanded the trial to include up to 80 patients of which more than 60 patients have been enrolled to date. The overall results of this clinical trial are expected to be available in mid-2001.

"It is important to note that the CBS news report described the results in only one patient. Any definitive conclusions regarding the therapeutic value of GVAX® vaccines for lung cancer must await the completion of further human clinical trials," cautioned Stephen A. Sherwin, M.D., chairman and chief executive officer of Cell Genesys. "We have chosen to issue our comments in order to provide a context for the information contained in the CBS report and otherwise plan to present the results of this clinical trial at a future scientific meeting."

The currently ongoing multicenter Phase I/II trial of GVAX® lung cancer vaccine is evaluating both early stage lung cancer patients at high risk for recurrence and advanced stage patients who have failed other therapies. An earlier Phase I/II trial of GVAX® lung cancer vaccine in patients with advanced non small-cell lung cancer was recently reported at the Ninth World

Conference on Lung Cancer in Tokyo, Japan and demonstrated antitumor immunity in 18 of 25 patients. These two trials have employed a patient-specific product format in which the vaccine is prepared from the patient's own tumor cells in an overnight process that could be carried out at the hospital where the patient is treated. Cell Genesys plans to develop a non patient-specific GVAX® product for lung cancer since other non patient-specific GVAX® vaccines have previously been reported to demonstrate encouraging results in initial clinical trials in prostate cancer and pancreatic cancer.

GVAX® cancer vaccines are comprised of tumor cells which have been genetically modified to secrete granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), a hormone which plays a key role in stimulating the body's immune response to vaccines. The genetically modified tumor cells are then irradiated for safety and used to vaccinate patients to stimulate an immune response against their tumor. The company's lead GVAX® cancer vaccine program targets patients with recurrent prostate cancer and is currently being evaluated in two multicenter Phase II trials. Additionally, a Phase II trial of GVAX® pancreatic cancer vaccine and Phase I trials of GVAX® vaccine for myeloma and leukemia are expected to commence by early 2001. In addition to advancing clinical trials, Cell Genesys is also developing large scale manufacturing capabilities as well as higher potency GVAX® products for prostate and other cancers that could allow for more efficient vaccine administration.

Cell Genesys is focused on the development and commercialization of cancer vaccines and gene therapies to treat major, life-threatening diseases. The company is conducting two multicenter Phase II human clinical trials for its GVAX® cancer vaccine in prostate cancer, a multicenter Phase I/II trial of GVAX® vaccine in lung cancer and expects to initiate additional GVAX® vaccine trials in pancreatic cancer,

myeloma and leukemia during the next year. Preclinical stage programs include gene therapy for hemophilia, cancer, cardiovascular disorders and Parkinson's disease. Cell Genesys' assets outside gene therapy include its approximately 10.5 percent ownership of Abgenix, Inc. and the company's licensing program in gene activation technology. For additional information, please visit the company's web site at <http://www.cellgenesys.com>.

#### *Clinical Trial Enrollment Information*

Patients seeking information about how to participate in Cell Genesys' GVAX® lung cancer vaccine trials can obtain information by visiting the company's web site at <http://www.cellgenesys.com> or by calling 650-425-4542.

Statements made herein, other than statements of historical fact, including statements about the progress and reports of results of GVAX® clinical trials, the company's progress and results of other clinical trials and preclinical programs, successful development of large scale manufacturing capabilities, marketability and success of potential products and nature of product pipelines, licenses and intellectual property are forward-looking statements and are subject to a number of uncertainties that could cause actual results to differ materially from the statements made, including risks associated with the success of research and development programs, the success and results of clinical trials, the regulatory approval process, competitive technologies and products, patents, continuation of corporate partnerships with JT and other entities and additional financings. For information about these and other risks which may affect Cell Genesys, please see the company's Annual Report on Form 10-K dated March 30, 2000 as well as Cell Genesys' reports on Form 10-Q and 8-K and other reports filed from time to time with the Securities and Exchange Commission. ●

INFORMNAUKA

November 3, 2000

## RUSSIAN SCIENTISTS WORKING ON MENINGITIS B VACCINE HAVE GOT FIRST ENCOURAGING RESULTS IN LABORATORY ANIMALS

*Moscow, the Shemjakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS*

*Bacterial meningitis is not likely to be the most common infectious disease but it is known enough due to dangerous consequences. Bacteria called meningococcus (plural meningococci) causes 90% of meningitis. Various microorganisms – pneumococci, viruses etc. are responsible for the other 10%.*

Physicians already can fight with meningitis A and C using vaccines against meningococci of corresponding species. The meningitis B was found to be the most

insidious. Effective and safe vaccine against meningitis B has not existed yet. The reason is one of the components of the microbe cell wall, polysaccharide, which structurally resembles molecules of central nervous system tissues in human foetus. So, in the West traditional meningitis B vaccine is prohibited – it is admitted to be dangerous for developing foetus.

Researchers of the Shemjakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of



Sciences, decided to create the vaccine without using bacterial cells. Such vaccine does not contain dangerous polysaccharide because it is completely artificial. "We decided to synthesise the most powerful immune sites of bacterial proteins and on this basis create a vaccine that protects against meningitis B efficiently and for long and, if possible, against other kinds of meningitis as well", said Olga Volpina, a senior author of the study and the leading researcher of the Group of Synthetic Vaccines. "We used this approach for creating vaccines against foot-and-mouth disease and tick-borne encephalitis".

The chemists synthesised the most important fragments of proteins from the membrane of the meningitis B pathogen and created a vaccine of them. The vaccine was injected to mice that later were infected with the meningitis B. The researchers have shown that the synthesised parts of bacterial molecules immunise animals well. In some cases, the level of protection was about 100%. Now, after the successful experiments in animals, the researchers plan to focus their attention on creating a vaccine for humans. ●

INFORMNAUKA  
November 10, 2000

## THE VACCINE FOR HEPATITIS WILL BE PLANTED ON GARDEN BEDS

*Puschino, the Filial of the Institute of Bioorganic Chemistry, RAS*

*The scientists from Moscow and Puschino have created transgenic tobacco, which is capable to synthesize a protein simulating the virus of hepatitis B. Now researchers are going to isolate this protein to make a vaccine for hepatitis and to test it.*

*The scientific laboratory of biotechnology of plants in the Filial of the Institute of Bioorganic Chemistry of RAS (Puschino) together with the company "Combiotech LTD" have created transgenic tobacco, which produces protein simulating the virus of hepatitis B. The scientists believe that a vaccine based on this harmless trap protein will make a human body to develop immunity to hepatitis B.*

In course of the development of this tobacco the scientists have taken advantage of the methods of genetic surgery: tobacco leaves were cut into slices and a gene was introduced into their cells, that answers for synthesis of the protein (antigen of a hepatitis B virus). Then the whole plants of tobacco were grown from these slices in sterile conditions.

Then the scientists checked, whether the necessary protein was produced formed in plants. The protein did form, and basically in the leaves. Moreover, the protein molecules formed such particles in a plant, which can "pretend to be" the hepatitis B virus and activate the immune system. Researchers are now trying to isolate as much as possible of this antigen from the leaves in order to carry out the necessary tests. If the tests are passed, the new technology of manufacturing a vaccine against hepatitis B will appear.

The viral hepatitis B is a very widespread and dangerous infection, which causes chronic liver disorders including cirrhosis and cancer. About 400 million people worldwide are infected already. In Russia the number of hepatitis B sufferers grows very

quickly, and physicians consider the situation as extreme. The effective means of treatment are not yet present. Therefore today the best way to protect people is the vaccination.

The vaccines are made from the weakened or killed viruses, that cannot infect the patients. When such weakened virus is introduced into the body, the organism begins to produce the antibodies and the immunity to the infection is built. Then if the real infectious agent gets into the body, the antibodies will destroy it. However those vaccines which doctors use today are not always safe. It is because the viruses for this vaccines are obtained from the cultures of animal cells, and the vaccine can be contaminated with other animal viruses. So, in 1961 it was found that the cells culture from the monkey kidney, which had been used in USA and USSR for manufacturing a vaccine for a poliomyelitis virus, was infected with the virus SV40, causing some forms of cancer, and about 30 million had been infected as a result of this.

That is why the scientists set the task to develop transgenic plants, which could become a basis for cheap and safe vaccines. And this work is very promising. First, the vaccines produced in plants cannot be polluted with pathogenous animal viruses. Second, plants are easy to cultivate in big numbers, and the expenses for their processing are insignificant. And of course the transgenic plants will make it possible to create "edible" vaccines. In this case it will be enough to eat some transgenic fruit or vegetable – for example potatoes or banan – in order to become vaccinated. ●

## GENE THERAPY MAY OFFER HOPE IN PARKINSON'S TREATMENT

WASHINGTON (AP) — A gene therapy experiment relieved severe symptoms of Parkinson's disease in monkeys and experts say the technique offers promise for treating the 1.2 million Americans who suffer from the disease, experts say.

A virus that had been joined with a gene that prompts production of dopamine, a chemical neurotransmitter, was injected into the brains of monkeys who had chemically induced Parkinson's disease.

Three monkeys that had severe symptoms of Parkinson's were restored to near normal by the gene therapy, said Jeffrey H. Kordower, first author of a study appearing Friday in the journal *Science*.

"We are able to stop the disease in its tracks and to keep it from progressing," said Kordower, the director of the Research Center for Brain Repair at the Rush Presbyterian-St. Luke's Medical Center in Chicago.

"The experiment showed dramatic protective effects," said Dr. Ted M. Dawson, head of the Parkinson's Disease Research Center at Johns Hopkins University Medical Center. "It is promising, but I would be only cautiously optimistic."

Parkinson's disease, which affects about 1.2 million Americans, is a progressive disorder that affects brain cells that make dopamine. The loss of dopamine causes the classic Parkinson's symptoms: trembling, slow and stiff movement of limbs, a halting walk, speech difficulties and loss of balance. Cause of the disease is unknown and there is currently no cure.

Before the gene therapy could be tried in humans, questions about safety would have to be answered, Dawson said.

Dr. Mark H. Tuszynski, head of a brain disorder research center at the University of California, San Diego, said the experiment in monkeys was "fascinating" and offers the promise of "a very attractive therapy."

He said, however, that it is not known whether the brain cells affected by the chemically induced Parkinson's in monkeys are precisely the same as those affected by the actual disease in humans.

Kordower said a separate safety study is under way in monkeys, and when that is completed in about six months, an application for human clinical trials would be prepared for presentation to the Food and Drug

Administration.

If all of the studies go smoothly, said Kordower, the gene therapy could be ready for human testing in three to five years.

In the experiment, researchers Patrick Aebischer and Nicole Deglon at the Lausanne University Medical School in Switzerland altered a virus so it carried a human gene for a brain chemical called glial-derived neurotrophic factor, or GDNF. This chemical prompts the production of dopamine. The virus also was modified so it would not cause an infection.

The altered virus was injected into the brains of aged monkeys. Autopsies later showed the gene caused brain cells to make dopamine and halted the normal degeneration of brain cells.

In effect, said Kordower, the GDNF gene restored parts of the aged brains to a "youthful" condition, including an increase in the production of dopamine.

Kordower said the researchers then injected a group of Rhesus monkeys with a drug, MPTP, that artificially induces Parkinson's disease symptoms in both monkeys and humans. Ten of the monkeys developed slow movement and other symptoms of the disease.

Five of the monkeys were then given GDNF gene therapy injections into the brain. Five others were given a placebo. One monkey in each group died, for unknown reasons, following the injections.

Of the four remaining monkeys in the gene therapy group, three were totally relieved of the Parkinson's symptoms. The four control monkeys continued to show signs of the disease and became "severely impaired," said Kordower.

He said the beneficial effect lasted for at least eight months. The monkeys were then killed for a detailed analysis of their brains.

In the treated monkeys, the analysis showed the brain's dopamine production cells were protected and there was an increase in levels of dopamine. Brain cells in the control monkeys showed signs of degeneration, he said.

Among the Americans with Parkinson's, only about 15 percent of the patients are diagnosed before the age of 50. About one out of every 100 persons past the age of 60 has the disease, experts say.

◆

## THE EXPERIMENTS ON THE GENE THERAPY, CARRIED OUT IN MONKEYS, DEMONSTRATE RELIEVING THE SYMPTOMS IN THE ANIMAL MODEL PARKINSON'S DISEASE

Marina Astvatsaturyan

The main idea of gene therapy is the compensation for the lack or absence in the body of some substances necessary for the normal life. In case of the slowly developing, but still incurable Parkinson's disease the key substance is dopamine, which participates in the communication between the brain cells (under the normal conditions it is produced in the site called the substantia nigra). The loss of dopamine causes the death of the cells which leads to the classic Parkinson's symptoms: trembling, slow and stiff movement of limbs, a halting walk, speech difficulties and loss of balance. The researches from the Center for Brain Repair at the Rush Presbyterian-St. Luke's Medical Center in Chicago have induced a similar condition in monkeys by means of the chemical substance that blocks dopamine. The scientists from the Lausanne University Medical School in Switzerland have altered some virus so that it carried a human gene for a brain chemical which prompts the production of dopamine. The virus also was modified so it would not cause an infection. The altered virus was injected into the brains of the experimental animals that had severe symptoms of Parkinson's, and, as Jeffrey H. Kordower, the first author of the study published in *Science* (Oct. 27, 2000),

has told to the Associated Press agency, three of eight 25-year's modeling monkeys were restored to near normal as a result of the injections.

Apart from the obvious restoration of the motor functions in monkeys that were submitted to the three-month gene therapy, the positive shifts in a head brain were also detected. The tomography survey has shown that the neurodegradation processes stopped and the level of dopamine was almost the same as that of the young healthy monkeys from the one of the control groups. Dr Mark H. Tuszynski, head of a brain disorder research center at the University of California, San Diego, said the experiment in monkeys was "fascinating" and offers the promise of "a very attractive therapy." He said, however, that it is not known whether the brain cells affected by the chemically induced Parkinson's in monkeys are precisely the same as those affected by the actual disease in humans. Dr Kordower is now going to undertake the separate safety study, and when that is completed in about six months, an application for human clinical trials would be prepared for presentation to the Food and Drug Administration. The clinical tests can begin within 5 years.

◆

REUTER  
November 27, 2000

## Cancer Cell Protein May Be Key to Gene Therapy

Elizabeth Tracey

NEW YORK (Reuters Health) - A characteristic of cells found in head and neck cancers may make them more susceptible to gene therapy than normal cells are, according to results of a study of laboratory-grown cells.

Head and neck cancer cells are more likely to have a protein on their surfaces known as hCAR, which may make it easier to treat these cancers with gene therapy, North Carolina researchers report in the November 20th issue of *Human Gene Therapy*.

This marker is used by certain types of viruses, such as adenovirus, to infect cells. Normal cells also have hCAR, but as they mature they lose it, so they are not as susceptible to viral infection.

Experimental gene therapy treatments often use an adenovirus - a relatively harmless virus that causes respiratory infections - to carry a specific gene inside cells. The easier it is to infect the cells with the virus, the

more likely the gene therapy will be a success - at least in theory.

"We correlated the ability of cells to be infected by adenovirus with the expression of hCAR," Dr Raymond J. Pickles, of the University of North Carolina Chapel Hill School of Medicine, told Reuters Health.

Pickles and colleagues studied normal and cancerous cells using a special technique that allows the cells to grow into layers, as they would in the body. The researchers were specifically interested in the respiratory tract epithelium, the layers of cells lining the mouth and throat.

"Cells found at the bottom layer of normal epithelium still have the receptor, but as they divide and grow toward the surface, they lose it. Cancer cells keep hCAR even when they are all piled up on top of each other," Pickles explained.

The hCAR found on the cancer cells may be exploited as a way to treat the disease using gene therapy, according to Pickles. The investigators also found hCAR receptor in precancerous cells that were growing abnormally but were not yet malignant.

"We think we may one day be able to treat precancerous sites as well," Pickles said.

According to the researchers, such therapy could help reduce the high mortality associated with cancers of the head and neck. ●

ITAR-TASS NEWS  
November 19, 2000

## RUSSIAN TRANSPLANTOLOGISTS SAY THAT IN XXI CENTURY PIGS WILL BECOME THE MAIN SUPPLIERS OF DONOR ORGANS FOR HUMAN

*Anna Bazhenova, ITAR-TASS Correspondent*

In XXI century pigs will be the main suppliers of donor organs for humans. This is the opinion of the director of the Research Institute of transplantology and artificial organs Valery Shumakov. However, as the scientist said today at the press conference in Moscow, not every piggy can be honored with such a mission.

The researches set their hopes upon the so-called transgenic pigs. These animals can be developed by means of the genetic engineering, that is, by introducing human genes into the pork embryos. The

human immune system will not reject the organs obtained from such pigs.

Valery Shumakov explained, that there is an addition advantage of using the transgenic pigs since the traditional laboratory animals – the monkeys – frequently become carriers of viruses, which can be fatal to a man. In particular, he has reminded that is a theory that the AIDS virus has got to humans after the monkey's heart was transplanted to the man in the 1960s. ●

©2000, Centre "Bioengineering", RAS,  
Publishing licence: series LP No. 040915 from September 1, 1998  
Digest was prepared by Centre "Bioengineering", RAS:  
Scientific editor: K.G. Skryabin, Prof.

Review and scientific compilation of information: L.Ph. Matyash, M.V. Melnikova, O.D. Stepanova,  
Translation from Russian: A.N. Borovski,  
Layout & print: N.K. Skryabin, A.A. Zubko,  
Tech. editor: E.V. Lebedinskaya.

Moscow, prosp. 60-letiya Oktyabrya 7, korp. 1  
tel. 135-12-29, fax 135-05-71  
e-mail: matyash@biengi.ac.ru



## СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК **ДЕКАБРЬ 2000 Г.** МЕДИЦИНСКИЕ БИОТЕХНОЛОГИИ

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ ДАЙДЖЕСТ №4

*Глубокоуважаемые дамы и господа,*

*Настоящий выпуск информационного дайджеста посвящен последним достижениям в области медицинской биотехнологии, опубликованным в средствах массовой информации.*

*Современная биотехнология, разрабатывая принципиально новые подходы к диагностике и лечению различных заболеваний, вносит поистине революционные изменения в медицину.*

*Надеемся, что публикуемые материалы помогут лучше разобраться в том, какие возможности открывает перед обществом разумное использование новых технологий.*

*Специальный выпуск дайджеста по биомедицине подготовлен и издан Информационным центром на базе Центра "Биоинженерия" РАН при поддержке ЮНИДО в рамках Программы сотрудничества между ЮНИДО и Российской Федерацией.*

Директор  
Центра "Биоинженерия" РАН

К.Г. СКРЯБИН



При поддержке ЮНИДО  
в рамках Программы сотрудниче-  
ства между ЮНИДО и  
Российской Федерацией

## СОДЕРЖАНИЕ

Основные направления развития медицинской биотехнологии.....	3
Президент Клинтон объявляет о завершении первого исследования генома человека.....	5

### Молекулярная медицина

Вклад биотехнологии в лечение заболеваний пожилых людей.....	7
Проект создания яблок и клубники, предотвращающих кариес благодаря встроенному в них инородному гену, вынашивают британские ученые из Международного Института Садоводства.....	8
Открытие нового гена обещает прорыв в лечении психических заболеваний.....	9
ГМ-вирусное "лекарство" от заболеваний сердца.....	10
Новый неинвазивный тест позволяет обнаружить большинство раковых образований в ободочной кишке.....	11
Препарат против рака яичников одобрен ЕС.....	12
Найденный недавно белок открывает новую эру в терапии.....	12
Новая надежда для пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы.....	14
Прорыв в области генов, связанных с ВИЧ.....	15
Ученые искушают пожилых магией юности.....	15
Достижения генетиков могут помочь в лечении лейкемии.....	16
Компания Nexell Therapeutics получает патент Соединенных Штатов на генетическую модификацию и использование ключевой клетки иммунной системы человека.....	17
Медицина: вирус надежды для диабетиков.....	18
Вынужденное самоубийство раковых клеток, или в двух шагах от лекарства от рака.....	19
"Рыбный" шоколад – для профилактики сердечных заболеваний.....	20

### Вакцины

Генетически модифицированные томаты и бананы, содержащие вакцину против гепатита В.....	21
Антитела к гепатиту получают из ГМ-риса.....	21
Вакцина, предупреждающая развитие СПИДа у обезьян в течение 140-дневного эксперимента, получена израильскими и американскими учеными, но говорить о ее применении пока рано.....	22
Возможно скоро появится вакцина из картофеля.....	23
Вакцина из ГМ-картофеля защищает мышей.....	24
Съедобная вакцина против гепатита В разрабатывается учеными Корнельского Университета с помощью методов геной инженерии.....	25
Компания Cell Genesys комментирует сообщение CBS, в котором говорилось о предварительных результатах клинических испытаний вакцины против рака легких GVAX®.....	26
Российские ученые, работающие над вакциной против менингита В, получили первые обнадеживающие результаты на лабораторных животных.....	27
Вакцину от гепатита В можно выращивать на грибах.....	28

### Генная терапия

Генная терапия дает надежду больным синдромом Паркинсона.....	29
Эксперименты по генной терапии, проведенные на обезьянах, демонстрируют ослабление симптомов животной модели болезни Паркинсона.....	30
Белок раковой клетки может стать средством для генной терапии.....	31

В XXI веке главным "поставщиком" донорских органов для человека станет свинья, считают российские трансплантологи.....31

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ

Начало нового тысячелетия ознаменуется революционными изменениями в медицинской биотехнологии. Решающую роль сыграет расшифровка генома человека, что подготовит новые пути к предупреждению, диагностике и лечению различных заболеваний.

Ведущая роль в развитии медицинской биотехнологии принадлежит США. В США существуют более 1300 биотехнологических компаний, где занято 150 тыс. людей. В 1998 г. затраты на исследования в области биотехнологии составляли выше \$10 млрд. в год, а доходы превысили \$18 млрд. Около 90 биотехнологических продуктов были одобрены FDA, и более 350 биотехнологических продуктов находятся на последней стадии клинических испытаний.

По всей вероятности, биотехнологические компании будут играть все возрастающую роль в развитии медицины в XXI веке.

В 1999 г. FDA одобрило более 20 биотехнологических лекарств и вакцин и, по всей вероятности, в

ближайшем будущем на рынке появятся более 90 новых медицинских биотехнологических препаратов.

Биотехнология революционизирует каждую область медицины от диагностики до лечения любого заболевания. Она помогает изучать жизненные процессы на молекулярном уровне и в будущем перейти от предположений к точной диагностике и лечению.

В проекте бюджета на 2001 г., предложенном Б. Клинтонем, предполагается увеличение финансирования Национальных Институтов Здоровья на 6%, что соответствует \$18,8 млрд. Создание лекарства – очень трудоемкий процесс. В среднем на разработку лекарства затрачивается \$600 млн. и необходимо 10–12 лет, чтобы довести продукт до рынка. По оценке специалистов, мировой фармацевтический рынок растет на 7,8% в год и достигнет \$406 млрд. в 2002 г.

К 2002 г. Северная Америка, Европа, Япония и Латинская Америка будут контролировать 85% рынка (см. табл. 1).

*Таблица 1*

*Фармацевтический рынок в 2002 г.  
(млрд. \$)*

Северная Америка	170
Европа	101
Япония	46
Латинская Америка	31
Юго-Восточная Азия, Китай	20
Восточная Европа	7
Средний Восток	11
Африка	5
Индия	7
Австралия	5
СНГ	3
Итого	406

*Источник: IMS Health*

*Таблица 2*

*Ведущие фармацевтические компании  
мира (по величине)*

1. Merck & Co
2. AstraZeneca
3. Pfizer
4. GlaxoWellcome
5. Novartis
6. Bristol-Myers Squibb
7. Johnson & Johnson
8. Warner-Lambert
9. American Home Products
10. Eli Lilly

• Результаты основаны на анализе продаж фармацевтических препаратов на 13 ведущих рынках мира.

*Источник: IMS HEALTH*



**Таблица 3**  
**Ведущие генно-инженерные компании Европы**

Компания Страна	Рыночный капитал (млн. долларов)	Продукция
<b>CELLTECH</b> Великобритания	1100	Препараты для лечения раковых и воспалительных заболеваний.
<b>QIAGEN</b> Германия	898	Разработка новых технологий
<b>INNOGENETICS</b> Бельгия	690	Терапевтические и диагностические препараты
<b>GENSET</b> Франция	400	Геномика
<b>NEUROSEARCH</b> Дания	221	Препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы
<b>ACTIVE BIOTECH</b> Швеция	156	Препараты для лечения инфекционных заболеваний

*Данные взяты из: Biocentury publications, Company reports*

Согласно обзору о науках о жизни в Европе, подготовленному Эрнстом и Янгом, в Германии к концу 1999 г. существовало 279 биотехнологических компаний. Доход этих компаний от продаж составил около \$380 млн., что на 40% выше, чем в 1997 г., а затраты на исследовательские работы возросли на 77% и составили \$240 млн.

В 1998 г. 50 генно-инженерных лекарств появились на рынке Германии, причем 6 из них были разработаны в этой стране. Доход от их продажи составил около \$1 млрд. Рынок диагностикумов в Германии оценивается приблизительно в \$350 млн. в год, причем около 30% составляют биотехнологические препараты.

По мнению экспертов, рынок европейских биотехнологических продуктов, включая продажу про-

дукции ведущих фармацевтических компаний, достигнет \$160 млрд. к 2000 г. по сравнению с \$49 млрд. в 1999 г.

*Список литературы*

CONGRESSIONAL RECORD- SENATE, S144, 31 января 2000 г.

Clinton's farewell gift to US science agencies, NATURE, Vol. 403, 10 февраля 2000 г.

Risks and rewards, European Chemical News, 25-30 октября 1999 г.

German Biotech, C&EN, 12 июня 2000 г.

Biotech bandwagon, European Chemical News, 6-12 сентября 1999 г.

Here come the biotech brides, BUSINESS WEEK, 19 июля 1999 г. ●

## ПРЕЗИДЕНТ КЛИНТОН ОБЪЯВЛЯЕТ О ЗАВЕРШЕНИИ ПЕРВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

*Приветствие общественных и частных усилий, которые привели к этому историческому достижению*

Сегодня на историческом заседании в Белом Доме вместе с Премьер-министром Великобритании Тони Блэйером президент Клинтон объявил, что международный проект "Геном человека" и компания "Celera Genomics" завершили расшифровку генома человека – генетического кода человека. Он поздравил ученых, работающих как в общественных, так и в частных секторах над этим грандиозным проектом, который открывает новую эру молекулярной медицины, эру, которая даст новые пути предупреждения, диагностики, лечения различных заболеваний. Президент обещал поддерживать и стимулировать эти исследования, тем самым помогая созданию новейшей стратегии здравоохранения. Он подчеркнул, что генетическая информация никогда не должна быть использована во вред или с целью дискриминации личности или группы людей. Наши научные достижения всегда должны включать наиболее ценные сведения и должно быть обеспечено неразглашение этой новой информации.

**РАСШИФРОВКА ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА ПОДГОТОВИТ НОВЫЕ ПУТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ.** Изменения в наших генах несут ответственность за 5000 наследственных заболеваний, таких как болезнь Хантингтона, кистозный фиброз, серповидная анемия и влияют на развитие тысячи других заболеваний. До открытия проекта "Геном человека", объединенный проект NHS, DOE и международных партнеров из Великобритании, Франции, Германии, Японии, Китая, установление связи генов с заболеваниями человека происходило медленно, трудно, и часто являлось неопределенным процессом. В настоящее время гены обнаруживают и описывают за несколько дней. Например, в 1989 г. ученые обнаружили (открыли) ген, отвечающий за кистозный фиброз после 9 лет исследований; 8 годами позже, в основном благодаря согласованным усилиям ученых проекта "Геном человека", была составлена карта гена, отвечающего за болезнь Паркинсона, всего за 9 дней. В настоящее время ученые смогут использовать результаты по исследованию генома человека следующим образом:

● Предупреждать пациентов о принадлежности к группе риска по определенному заболеванию. Когда ученые смогут определить, какие изменения последовательности ДНК в гене может вызвать определенное заболевание, станет возможным проводить тесты, проверяющие принадлежность к группе ри-

ска развития таких заболеваний, как диабет или рак предстательной железы. В большинстве случаев эти предупреждения позволяют начать профилактику заболевания, т.е. принимать соответствующие лекарства, составить диету или изменить стиль жизни, что поможет предотвратить заболевание.

● Точно предсказывать причины заболевания. Более тщательная диагностика заболевания даст возможность точнее предсказывать его причину. Например, генная дактилоскопия позволит докторам, работающим с больными раком предстательной железы, заранее прогнозировать, как быстро будет развиваться опухоль. Новая генетическая информация поможет пациентам и докторам сравнить риск и пользу от применения определенного лечения.

● Устанавливать точный диагноз заболевания и обеспечивать его наиболее эффективное лечение. Генетический анализ позволяет нам классифицировать такие заболевания, как рак толстой кишки и рак кожи на более определенные категории. Со временем эти усовершенствованные классификации позволят специалистам подбирать лекарства для пациентов, реакцию которых можно предсказать с помощью генной дактилоскопии. Например, для раковых пациентов, которым предстоит курс химиотерапии, можно было бы проводить генную дактилоскопию опухоли и, таким образом, выбрать наиболее эффективную химиотерапию, ведущую к наименьшим побочным эффектам.

● Разрабатывать новые методы лечения на молекулярном уровне. Разработка лекарств, основанная на понимании работы генов и процессов, происходящих в организме больного на молекулярном уровне, приведет к более эффективным методам терапии. В большинстве случаев замена белка, продуцируемого дефектным геном, оказывается эффективнее и проще, нежели замена всего гена. С другой стороны, появляется возможность подбирать небольшую молекулу, которая, взаимодействуя с белком, изменяла бы его поведение. Подобная стратегия разрабатывается для лечения хронической миеломной лейкемии, которая вызывается дефектом гена. Связывание аномального белка, продуцируемого дефектным геном, блокирует его активность. Предварительные тесты показали нормализацию количества кровяных телец у всех пациентов, принимавших лекарство.

**СЕГОДНЯШНЕЕ СООБЩЕНИЕ СЛУЖИТ НАЧАЛОМ НОВОЙ ЭРЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МЕДИ-**

**ЦИНЫ.** Определение последовательности является только первым шагом в полной расшифровке генома, так как большинство отдельных генов и их специфические функции должны быть расшифрованы и поняты. Эти исследования начаты и уже идентифицированы десятки тысяч генов, включая те, которые отвечают за глухоту, почечные болезни, рак груди, наследственные нарушения скелета, инсульт и диабет, таким образом, успешно продвигая работу исследователей по всему миру со скоростью, которая была бы невозможна без полученных результатов. Проект "Геном человека", который закончил намеченную работу на два года быстрее, уложившись в запланированный бюджет, будет продолжать делать доступными данные по последовательности для общественности и исследователей, финансируемых частными лицами. Компания "Celera Genomics", данные по последовательности которой были доступны по подписке, также опубликует свою версию последовательности генома человека.

**ПРЕЗИДЕНТ КЛИНТОН ОБЕЩАЕТ РЕШИТЕЛЬНУЮ ПОДДЕРЖКУ ИССЛЕДОВАНИЯМ В ОБЛАСТИ ГЕНЕТИКИ В ОБЩЕСТВЕННОМ И ЧАСТНОМ СЕКТОРАХ.** Президент Клинтон заявил об усилении Федеральной поддержки фундаментальным исследованиям, облегчающим использование достижений науки в медицине. Президент Клинтон также подтвердил свои намерения поддержать пересмотр медицинских, этических и других вопросов, возникающих в связи с новыми возможностями генетической медицины, который будет опираться на сделанные проектом "Геном человека" многомиллионные инвестиции на исследования социального, этического и правового применений результатов проделанной работы. Он признал, что исследования и разработки, проводимые биотехнологическими компаниями, будут играть ключевую роль в использовании данных по геному человека

для получения новых, полезных для здоровья продуктов, и обещал увеличить инвестиции на проводимые исследования и разработки в этой жизненно важной области. Президент также подтвердил намерения поддержать патентование открытий в области генетики. Благодаря инвестициям и защите исследований, согласно законодательству, защита прав интеллектуальной собственности обеспечит быструю конверсию фундаментальных знаний в их полезное применение на практике и в тоже время обеспечит максимально свободный поток фундаментальной научной информации.

**СЕГОДНЯШНЕЕ СООБЩЕНИЕ ОСНОВАНО НА УБЕЖДЕНИИ АДМИНИСТРАЦИИ КЛИНТОНА-ГОРА В НЕОБХОДИМОСТИ ЗАЩИТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ИНДИВИДУУМОВ.** В 1997 г. президент и вице-президент предложили принять закон, который будет гарантировать, что американцы, которые нанимаются на работу или покупают сами страховку по здоровью, не будут лишены этой возможности по причине их генетических данных. Зимой президент Клинтон подписал административный указ, который запрещает каждому Федеральному департаменту и агентству использование генетической информации при найме на работу или провижению в должности. Этот исторический акт предотвратил критическую информацию о генетических тестах, применяемых для предсказания, предотвращения и лечения болезней, от использования их против федеральных служащих. Более того, президент Клинтон одобрил закон о "Генетической недискриминации при страховании здоровья и наеме на работу" 1999 г., предложенный сенатором Daschle и конгрессменом Slaughter, который распространит действие закона о защите служащего на частный сектор и завершит работу по защите индивидуальной покупки страховых свидетельств по здоровью. ❀

## Вклад биотехнологии в лечение заболеваний пожилых людей

*Подготовлено для БИО (Биотехнологической Индустриальной Организации)  
Международной медицинской маркетинговой службой PAREXEL  
1101 King Street, Suite 600  
Alexandria, VA 22314*

По мере того, как люди стареют, им приходится сталкиваться с болезнями, ослабляющими их организм и зачастую опасными для жизни. Сердечно-сосудистые заболевания, инсульты, инфаркты, рак, болезни Альцгеймера и Паркинсона, хроническая почечная недостаточность, диабет и остеопороз – это наиболее опасные заболевания.

В данном обзоре говорится об ущербе от этих восьми заболеваний, как в экономическом, так и в чисто человеческом аспектах. Здесь также рассматриваются некоторые биотехнологические препараты для лечения различных заболеваний, уже находящиеся в продаже и еще только разрабатывающиеся, и обсуждаются подробности их влияния на продолжительность жизни пациентов и расходы на здравоохранение.

В обзоре наглядно демонстрируется, что биотехнологические препараты не только оказали наибольшее влияние на лечение престарелых пациентов, но и то, что разрабатываемые биотехнологические лекарства и вакцины предоставляют большие возможности для улучшения состояния здоровья и продолжительности жизни людей пожилого возраста.

В результате исследований было выделено 20 препаратов, уже поступивших в продажу, и 57 из более чем 350 лекарств и вакцин на последней стадии клинических испытаний. Все эти биотехнологические препараты снижают необходимость в дорогостоящей госпитализации и уходе на дому и намного менее токсичны, чем большинство традиционных препаратов.

Например, эпоген (Erogen), белковое лекарство, используемое для лечения анемии, связанной с хро-

нической почечной недостаточностью и химиотерапией, снижает необходимость в переливании крови для восполнения красных кровяных клеток, что приводит к снижению затрат на лечение каждого пациента на 23 процента. Leukine и Neupogen, белковые лекарства, используемые для восстановления белых кровяных клеток, разрушаемых при химиотерапии, снижают необходимость в трансплантации костного мозга, экономя тем самым десятки тысяч долларов на каждого пациента. Другое лекарство, RenaGel, для лечения хронической почечной недостаточности, позволяет сэкономить \$1500 на каждого пациента, сокращая срок госпитализации.

Невозможно оценить человеческие затраты, вызываемые этими болезнями, десяткам миллионов пациентов и их семьям. В США экономические затраты составляют \$451 млрд. в год.

Биотехнология предоставляет наилучшую возможность для улучшения состояния здоровья пожилых людей и сокращения затрат на их лечение, потому что она вскрывает молекулярные механизмы заболевания и позволяет разрабатывать диагностику, которая помогает предотвращать эти болезни, и методы лечения причин, а не только симптомов заболеваний.

В обзоре обсуждаются следующие, находящиеся в продаже биотехнологические продукты:

Erogen, Procrit, Renagel, Orthoclone OK T3 и Zenarax – для лечения хронической почечной недостаточности;

Erogen, Procrit, Herceptin, Leukine и Neupogen – для лечения раковых заболеваний.

ReoPro, Retavase, Activase и Integrelin – для лече-

ния коронарных заболеваний сердца.

Prandin, Humalog, Humulin и Novolin – для лечения диабета.

Activase – для лечения инфарктов и инсультов.

На последней стадии клинических испытаний находятся 57 биотехнологических продуктов против 8 заболеваний :

- онкология – 11,
- болезнь Паркинсона – 11,
- болезнь Альцгеймера – 10,
- сердечно-сосудистые заболевания – 7,
- диабет – 7,
- хроническая почечная недостаточность – 4,
- остеопороз – 4,
- инфаркты и инсульты – 3.

Данный обзор отражает достижения и перспективы

биотехнологии в лечении вышеупомянутых заболеваний в результате 25-летних исследований. В будущем открываются новые возможности в связи с прогрессом в генетических исследованиях и завершением в июне 2000 г. расшифровки последовательности генома человека, что позволит ускорить поиски причин заболеваний человека и новых методов их лечения.

БИО представляет более чем 900 биотехнологических компаний, академических институтов и государственных биотехнологических центров в 50 штатах США и 26 других государствах. Члены БИО участвуют в исследовании и разработке биотехнологических продуктов для здравоохранения, сельского хозяйства, промышленности и охраны окружающей среды.

*Этот обзор доступен на сайте БИО [www.bio.org](http://www.bio.org)*



РАДИО “ЭХО МОСКВЫ”, Гранит науки  
2 октября 2000 г.

## ПРОЕКТ СОЗДАНИЯ ЯБЛОК И КЛУБНИКИ, ПРЕДОТВРАЩАЮЩИХ КАРИЕС БЛАГОДАРИЯ ВСТРОЕННОМУ В НИХ ИНОРОДНОМУ ГЕНУ, ВЫНАШИВАЮТ БРИТАНСКИЕ УЧЕНЫЕ ИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО ИНСТИТУТА САДОВОДСТВА

*Марина Аствацатурян*

У микрофона Марина Аствацатурян! Уже выделен ген и контролируемый им пептид – цепочка аминокислот, способная препятствовать прикреплению к поверхности зубов определенных разъедающих эмаль стрептококковых бактерий – сообщило недавно агентство Рейтер, а биотехнолог профессор Дэвид Джеймс рассказал журналистам о том, что он ищет пути для того, чтобы этот пептид мог не только вырабатываться во фруктах, но и выделяться при поедании плодов, попадая непосредственно в ротовую полость. Предполагается, что во рту эта специальная молекула заблокирует рецепторы, с помощью которых микроорганизм прикрепляется к поверхности зуба. “Вместо того, чтобы убивать бактерии антибиотиками вы просто не позволите им портить ваши зубы,” – говорит ученый, причем в случае успеха в создании противокариесных трансгенных яблок и клубники люди будут бороться за здоровые зубы в русле рекомендаций государственных дието-

логов всех времен и народов, то есть потреблять больше растительной витаминной пищи – овощей и фруктов.

Другая возможность применения выделенного противокариесного пептида – это полоскание для рта, что-то типа зубного эликсира с препятствующим прикреплению стрептококков веществом. Ученые уже знают, что защитное действие этого пептида при нанесении его раствора на зубы длится 80 дней, но пока совершенно неясно сколько нужно препарата, а также как и в каком количестве он будет выделяться из фруктов в случае успеха генетической модификации яблок и клубники. “Определение правильного количества противокариесного пептида в плодах – это наша большая задача, которую нужно решить в ближайшем будущем,” – отмечает профессор Джеймс, не говоря о том, что на создание и испытание самих трансгенных растений уйдет несколько лет.

## ОТКРЫТИЕ НОВОГО ГЕНА ОБЕЩАЕТ ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*James Meek, корреспондент по науке "Guardian"*

Исследователи из Исландии заявили вчера, что точно определили ген шизофрении, зародив тем самым надежду и беспокойство среди миллионов людей, страдающих недугом, получившим название "самой страшной болезни, поражающей человека".

Это открытие – один из первых результатов спорного исследования, предпринятого фирмой DeCODE, основанной исландским предпринимателем Кари Стефанссоном (Kari Stefansson), в рамках которого делается попытка выявить болезнетворные гены, используя медицинские записи целой нации.

Ген шизофрении был локализован в результате изучения медицинских отчетов, семейных историй болезни и ДНК 400 исландцев, страдающих шизофренией, и 400 их здоровых родственников.

"Мы глубоко благодарны исландским пациентам, которые участвовали в этом исследовании," – сказал доктор Стефанссон, которому пришлось столкнуться с враждебным отношением к своей работе со стороны меньшинства исландцев. По его мнению "это исследование продвинуло нас на один шаг вперед в понимании генетических предпосылок возникновения шизофрении".

Шизофрения, психическое заболевание, сопровождающееся галлюцинациями, умственным расстройством и неспособностью следовать правилам поведения, установленным в обществе, поражает приблизительно 1% населения. 13% заболевших совершают самоубийство.

В то время как мутация отдельного гена не может быть единственной причиной шизофрении, поскольку другие гены и факторы окружающей среды также играют свою роль в возникновении болезни, возможность выявлять людей, склонных к этому заболеванию прежде, чем они заболеют, может дать врачам шанс переломить ситуацию.

Как только ученые установят функции неповрежденного гена, они смогут приступить к поиску лекарства. Однако высказываются опасения, что открытие гена шизофрении может привести к дискриминации здоровых людей, психо-генетическому отбору детей на усыновление, немотивированным абортam и избыточному применению медикаментов.

В течение долгого времени было известно, что болезнь носит наследственный характер. Дети с од-

ним родителем шизофреником заболевают шизофренией в одном случае из восьми. Однако раньше ученые могли только указывать на отдельные хромосомы, структуры, содержащие тысячи различных генов как на источник проблемы.

Вчера Джонатан Ноулес (Jonathan Knowles), представитель швейцарского фармацевтического гиганта Roche, который оказывает поддержку DeCODE в обмен на возможность коммерциализировать ее открытия, сказал, что фирма теперь получила доступ "к тому, что, кажется, станет первой генетически идентифицированной целью для разработки новых диагностических и терапевтических подходов к лечению этой разрушительной болезни".

DeCODE подала заявку на получение патента на ген несмотря на то, что специалистам еще предстоит разобраться в десятках тысяч компонентов, чтобы выяснить точно, какова функция этого гена и какие мутации могли бы быть связаны с шизофренией.

Другие исследователи шизофрении, вероятно, будут осторожны в оценке результатов до тех пор, пока детали исследования не появятся в научных публикациях.

Клаус Линдпентер (Klaus Lindpaintner), из Roche Genetics, заявил, что публикация в научном журнале появится "в свое время", но в настоящий момент ни та, ни другая компания не готовы указать даже, в какой хромосоме локализован найденный ген. "Я не думаю, что существует такая вещь, как "ген шизофрении," – добавил он.

Однако он считает, что открытый ген может использоваться для того, чтобы идентифицировать членов семей больных, находящихся в группе риска, до того, как они заболеют, позволяя врачам минимизировать применение новых препаратов, которые задерживают или предотвращают развитие болезни.

Сью Бейкер (Sue Baker), представитель благотворительной организации Mind, говорит: "Есть люди, которые знают, что они с высокой вероятностью могут заболеть шизофренией в будущем. Должны ли они в течение следующих 40 лет своей жизни принимать лекарства, которые делают их больными в результате побочных эффектов?"



## ГМ-ВИРУСНОЕ “ЛЕКАРСТВО” ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

Революционный план по введению пациентам, страдающим коронарными заболеваниями, микробов, выращенных в лаборатории

*Robin McKie, научный редактор*

Ученые готовятся инфицировать пациентов, страдающих заболеваниями сердца, генетически модифицированными вирусами. Исследователи говорят, что модифицированные микробы должны заставить сердце пациентов синтезировать необходимые белки, которые помогут восстановить их здоровье.

Этот проект является частью дерзкой программы, нацеленной на борьбу с коронарными заболеваниями, охватившими Великобританию. За прошедшие 10 лет количество случаев госпитализации пациентов с серьезными заболеваниями сердечно-сосудистой системы возросло на 50 процентов. В настоящее время эти заболевания стали основной причиной смертности в стране.

Ученые предпринимают энергичные меры, направленные на то, чтобы справиться с болезнью. В Глазго, городе, известном самой тяжелой статистикой сердечно-сосудистых заболеваний, действует основная исследовательская программа.

“В основном исследования коронарных расстройств сконцентрированы на профилактике, изменении образа жизни людей, уменьшающем риск возникновения заболевания,” – говорит профессор Годфри Смит (Godfrey Smith), сотрудник Института биомедицины и науки о жизни при Университете Глазго: “Мы же, наоборот, стремимся помочь пациентам уже после того, как развитие заболевания началось. С этой целью мы собираемся использовать генетически модифицированные вирусы.”

Ученые обнаружили, что по мере развития сердечно-сосудистого заболевания артерии утолщаются, уровень холестерина повышается и, самое существенное, разрушаются клетки сердца. В результате клетки прекращают продуцировать ряд ключевых белков, необходимых для их жизнедеятельности.

“Это – начало конца,” – говорит Смит. – “Сердечный приступ у таких пациентов – лишь вопрос времени. Их клетки функционируют все хуже и хуже до тех пор, пока не последует полная остановка сердца.”

Стремясь понять, как протекают процессы разрушения сердечно-сосудистой системы, Смит и его команда исследовали образцы, полученные в результате биопсии пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. В каждом случае из 10 миллионов клеток сердца было взято несколько сотен. Используя эти образцы, исследователи определили

ключевой белок, Serca-2, ответственный за поддержание здоровья коронарных клеток. Если уровень содержания этого белка низок, риск сердечного приступа возрастает. При повышении уровня содержания белка опасность значительно снижается.

Смит говорит, что “одно дело идентифицировать отсутствующий белок и совсем другое дело – попытаться вернуть его. Однако мы полагаем, что мы нашли решение этой проблемы при помощи генетически модифицированных вирусов.”

Вирусы инфицируют наш организм, вставляя свою ДНК в наши клетки, которые в результате начинают продуцировать фрагменты вируса. Если добавить в вирус ген специфического белка, инфицированная клетка будет также производить и этот белок.

В экспериментах Смита и его сотрудников вирусы, содержащие ген необходимого белка, вводились в выращенные в лаборатории сердечные клетки, которые после этого начинали продуцировать белок Serca-2 в необходимых количествах. На заключительной стадии исследований необходимо будет провести испытания на людях.

“Это – спорная идея,” – говорит Смит. – “Аналогичный проект в Америке был недавно приостановлен после смерти одного из пациентов. Однако мы будем очень осторожны. Кроме того, любой вирус, вводимый пациенту, будет изменен таким образом, что не сможет воспроизводиться в организме.”

В рамках работ, проводимых в Глазго, был также разработан метод диагностики, позволяющий определить, насколько серьезно повреждены клетки сердца, и оценить риск возникновения коронарных заболеваний. “Мы обнаружили, что поврежденные сердечные клетки выделяют большое количество белка – называемого BNP, натрийуретический белок мозга (brain natriuretic peptide),” – говорит профессор Генри Дарги (Henry Dargie), руководитель этой части проекта. – “Мы используем данный факт в нашей методике.”

По словам исследователей, конечной целью программы станет создание методик диагностики, которые позволят точно выявлять потенциальные жертвы сердечных приступов, и разработка терапевтических методов, которые смогут предотвратить эти приступы.

## НОВЫЙ НЕИНВАЗИВНЫЙ ТЕСТ ПОЗВОЛЯЕТ ОБНАРУЖИТЬ БОЛЬШИНСТВО РАКОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ОБОДОЧНОЙ КИШКЕ

НЬЮ-ЙОРК (Рейтер-Здоровье). Согласно поступившему сообщению, экспериментальный неинвазивный метод обследования обнаруживает рак ободочной кишки в 9 из 10 случаев.

На пресс-конференции, проходившей во вторник, руководитель исследования заявил, что в том случае, если более широкие испытания подтвердят эффективность методики анализа, в которой дефектные фрагменты ДНК ищутся в кале, этот тест может стать привлекательным выбором для людей, отказывающихся подвергаться инвазивным тестам на рак ободочной кишки, а также на предраковые образования, называемые полипами.

“Мы полагаем, что этот тест поможет спасти многие жизни, которые теряются в результате этого очень распространенного заболевания. Они также изменят наш подход к диагностике рака ободочной кишки,” – сказал доктор Дэвид А. Алквист (David A. Ahlquist) из клиники Майо в Рочестере, штат Миннесота.

Алквист считает, что новый тест никогда не заменит “золотой стандарт” диагностики рака ободочной кишки, – колоноскопию, которая позволяет обнаружить практически все случаи рака. Люди, входящие в группу риска возникновения рака ободочной кишки, все еще должны проходить колоноскопию, пояснил он.

Вместе с тем исследователь полагает, что новый неинвазивный метод обследования может стать хорошей альтернативой для людей, не входящих в группу риска. Он также отметил, что люди, отказывающиеся подвергаться инвазивным тестам, таким как колоноскопия или менее всестороннее обследование, – гибкая сигмоидоскопия, предпочтут новый тест. И хотя необходимо еще провести дополнительные исследования, новый метод диагностики представляется значительно более точным, чем тест на наличие крови в кале.

Алквист объяснил, что экспериментальный метод обследования, проверявшийся сотрудниками Майо и лабораторий ЕХАСТ в Мэйнарде, штат Массачусетс, находит дефектные фрагменты ДНК, которые выделяются выстилкой полипов и опухолей ободочной кишки. Для того, чтобы проверить эффективность метода, исследователи провели испытания на

22 больных, страдающих раком ободочной кишки, 11 испытуемых, у которых были обнаружены полипы, и 28 здоровых людей.

В статье, опубликованной в ноябрьском номере журнала *Gastroenterology*, Алквист и его коллеги сообщают, что новый метод обследования выявил рак у 20 из 22 испытуемых, страдавших этим заболеванием, что соответствует степени точности 91%. Согласно этому сообщению, ДНК-обследование позволило также выявить от 73 до 82% предраковых полипов, в то время как обычный тест на фекальную кровь не обнаружил никаких полипов. Исследователи указали на то, что новый тест не дал никаких ложноположительных результатов у тех испытуемых, у которых не было ни рака, ни полипов.

Алквист отметил, что ежегодно 60000 американцев умирают от рака ободочной кишки, несмотря на то что это заболевание почти всегда излечимо при условии ранней диагностики. Если полипы обнаружены прежде, чем они стали злокачественными, рак ободочной кишки почти всегда может быть предотвращен, сказал он.

Исследователь из Майо считает, что поскольку новый тест неинвазивен, он может оказаться приемлемым для большего числа людей. Он отметил также, что новый метод обследования более дружелюбен по отношению к пациентам, так как в рамках этого метода не требуется ограничения диеты или изменения порядка приема лекарств. Кроме того, Алквист объяснил, что в отличие от гибкой сигмоидоскопии, которая позволяет обследовать только нижнюю часть ободочной кишки, тест ЕХАСТ позволяет обнаружить полипы и опухоли по всей ободочной кишке.

В зависимости от того, как будут проходить широкие испытания, тест ЕХАСТ не будет доступен по крайней мере в течение 2–3 ближайших лет, сказал Алквист. Стоимость обследования не была определена, хотя, по мнению Алквиста, новый тест, избавляющий во многих случаях от необходимости проведения колоноскопии, стоимость которой превышает 1000 долларов, позволит сэкономить значительные суммы, выделяемые в рамках системы здравоохранения.





## Препарат против рака яичников одобрен ЕС

Laura Gilcrest

Компания Alza Corporation получила одобрение Европейского Союза (ЕС) на поставку на рынок нового антиракового препарата Caelyx для лечения поздних стадий рака яичников у женщин, которым не помогли другие препараты.

Приблизительно 20% случаев заболевания не поддаются химиотерапии и приблизительно в 50% остальных случаев в течение последующих двух лет имеет место рецидив.

По сообщениям компании, Caelyx, который в США известен под маркой Doxil, использует систему целевой доставки, называемую "Стелс", которая препятствует обнаружению препарата иммунной

системой организма в течение более длительного периода времени, увеличивая тем самым вероятность того, что лекарство достигнет опухоли.

В 1999 г. в США было зафиксировано приблизительно 25200 новых случаев заболевания раком яичников по сравнению с приблизительно 35000 случаев в ЕС. Рак яичников является вторым наиболее распространенным гинекологическим онкологическим заболеванием в США и при этом самым смертоносным. Представители Alza отмечают, что это заболевание редко удается диагностировать на ранней стадии, так как первоначальных симптомов сравнительно немного. ❀

THE NEWYORK TIMES  
31 октября 2000 г.

## Найденный недавно белок открывает новую эру в терапии

Nicholas Wade

Белок, способный преобразить современную медицину, удалось недавно выделить благодаря расшифровке последовательности ДНК человека.

Белок стимулирует клетки иммунной системы, заставляя их расти, делиться и продуцировать большое количество антител. Ученые уже давно предполагали существование такого вещества, однако до сих пор обнаружить его не удавалось.

Важность функций этого белка в организме, а также важность стимулируемых им клеток-производителей антител, известных как В-лимфоциты, означает, что этот белок может служить основой для лечения трех групп заболеваний: аутоиммунного заболевания – волчанки, некоторых иммунодефицитов, и лимфом В-лимфоцитов, представляющих собой важную группу онкологических заболеваний.

По крайней мере шесть независимых групп исследователей заявили об обнаружении белка, являющегося недостающим звеном в семействе факторов стимуляции клеток, или цитокинов, известном как TNF семейство. Сканируя базу данных генома в поисках последовательностей оснований, совпадающих с последовательностями известных членов семейства TNF, исследователи обнаружили новый ген. Пять отчетов об этом были опубликованы в прошлом году и один – в нынешнем.

Так как у победы, как обычно, оказалось много от-

цов, новый белок получил сразу шесть различных названий, и эта проблема не будет решена до тех пор, пока на помощь не придет какой-нибудь научный комитет по номенклатуре. Все эти названия представляют собой основанные на научном жаргоне аббревиатуры, такие как TALL-1, THANK, BAFF и обозначение zTNF4. Возможно, наименее неуклюжее название – BLyS, что значит В lymphocyte stimulator (стимулятор В-лимфоцитов).

Несколько компаний собираются разработать методики лечения, основанные на белке-стимуляторе В-лимфоцитов. Биотехнологическая компания ZymoGenetics, расположенная в Сиэтле, продемонстрировала в апреле возможность лечения заболевания мышей, подобного волчанке, на основе ингибиторов данного белка. *Lupus erythematosus*, основная разновидность волчанки, является аутоиммунным заболеванием, при котором В-лимфоциты продуцируют множество антител, некоторые из которых нападают на ткани самого организма.

Предполагая, что избыток BLyS может быть причиной такого поведения В-лимфоцитов, доктор Джейн Гросс (Jane Gross) из ZymoGenetics и другие исследователи вводили мышам белок, подавляющий стимулятор, и обнаружили признаки уменьшения симптомов волчанки.

Другая компания, Human Genome Sciences, из

Роквилла, разрабатывает применение стимулятора В-лимфоцитов по крайней мере в трех направлениях. Хотя эта компания опубликовала свое открытие одной из последних, ее представители говорят, что они первыми подали заявку на получение патента на применение BLYS для лечения трех групп заболеваний и в качестве усиливающего агента вакцин.

Вчера две группы исследователей, работающих в компании, сообщили на конференции в Американском Колледже ревматологии в Филадельфии, что у людей, страдающих волчанкой, уровень BLYS обычно повышен. Это был первый случай, когда BLYS упоминался в связи с заболеванием человека.

“Эти данные свидетельствуют о том, что BLYS является звеном в цепи причин возникновения волчанки,” – сказал доктор Роберт П. Кимберли (Robert P. Kimberly) из Университета штата Алабама, автор одного из исследований.

Если BLYS является причиной нарушений в В-лимфоцитах у пациентов, страдающих волчанкой, очевидной стратегией лечения является снижение уровней содержания BLYS в крови.

Подход ZumoGenetics состоит в том, чтобы копировать один из белков-рецепторов, расположенных на поверхности В-лимфоцитов, с которым связывается BLYS. Эти рецепторы-ловушки обладают высоким сродством к BLYS и, будучи введены в растворимой форме в кровоток, они перехватывают BLYS, не позволяя ему связываться с рецепторами, принадлежащими В-лимфоцитам.

Компания Human Genome Sciences наняла Cambridge Antibody Technology Group из Кембриджа для разработки антител к BLYS. Вводя гены человека, ответственные за производство антител, в бактериальные вирусы, специалисты Cambridge Antibody Technology Group могут производить на поверхности бактерий тот же набор антител, который человеческий организм производит в ответ на чужеродный белок. Антитело, обладающее сродством к BLYS, может таким образом быть выбрано из искусственно созданной библиотеки.

По словам доктора Уильяма Хаселтайна (William Haseltine), руководителя Human Genome Sciences, потребуется девять месяцев на то, чтобы начать производство BLYS-антител, соответствующих федеральным стандартам. Затем компания начнет клинические испытания антител к волчанке на пациентах.

Доктор Carl F. Ware, иммунолог из Института аллергии и иммунологии La Jolla, Сан-Диего, считает, что обнаружение повышенного уровня содержания BLYS у людей, страдающих волчанкой, является “существенным достижением”.

Он сказал, что работоспособность метода рецептор-ловушки была продемонстрирована в случае двух препаратов, выполнявших роль ловушек для белка, вызывающего воспаление при ревматоидном артрите, однако необходимо еще проверить, насколько эффективно BLYS-антитела будут функционировать в случае пациентов, страдающих волчанкой.

На противоположном конце спектра от людей больных волчанкой, у которых наблюдается избыток BLYS, находятся те, у кого по разным причинам наблюдается недостаток белка. Сам BLYS может быть полезен при лечении группы нарушений иммунной системы, известной как общая переменная иммунная недостаточность. Планируется проведение клинических испытаний с целью проверки безопасности BLYS.

Третье возможное использование BLYS связано с группой злокачественных образований, которые происходят от В-лимфоцитов на разных стадиях их развития. Эти раковые образования, известные как лимфомы В-лимфоцитов, сохраняют многие черты В-лимфоцитов, включая, по крайней мере в некоторых случаях, наличие обычных BLYS рецепторов на их поверхности. Когда BLYS-белок связывается с рецептором В-лимфоцита, клетка втягивает BLYS и связанный им рецептор во внутрь и затем перерабатывает компоненты рецептора и разлагает BLYS.

Доктор Хаселтайн считает, что такое поведение, в совокупности с тем фактом, что только зрелые В-лимфоциты несут рецепторы BLYS, может обеспечивать возможность селективного уничтожения лимфом В-лимфоцитов. Его компания разрабатывает BLYS-молекулы, связанные с радиоактивным химическим агентом. В отличие от большинства химиотерапевтических препаратов, убивающих клетки неспецифично, радиоактивный BLYS поражал бы только злокачественные и зрелые В-лимфоциты, говорит Хаселтайн; иммунная система пациента восстанавливалась бы за счет более молодых В-лимфоцитов.

По словам доктора Крейга А. Розена (Craig A. Rosen), директора исследовательского отдела компании, клинические испытания радиоактивного BLYS могут начаться в конце следующего года.

Доктор Барт Барлоги (Bart Barlogie), эксперт по миеломе из Университета Арканзаса и консультант Human Genome Sciences, считает, что идея использования радиоактивного BLYS представляет собой “весьма разумный подход и является технически осуществимой”. “Я полагаю, эта идея будет оценена по достоинству,” – сказал он.



## НОВАЯ НАДЕЖДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Препарат против артрита может замедлить развитие болезни

ХЬЮСТОН, штат Техас. Генетически спроектированный белок, называемый Enbrel, одобренный в прошлом году для лечения ревматоидного артрита, может стать эффективным средством против другого заболевания – застойной сердечной недостаточности.

Будучи основной причиной госпитализации пожилых американцев, застойная сердечная недостаточность вызывает прогрессирующее ослабление сердечной мышцы, в результате чего мышца теряет способность перекачивать кровь. От этого заболевания страдают приблизительно 4,5 млн. человек в Соединенных Штатах, и каждый год регистрируется около 400000 новых случаев. Ослабление и предсмертное состояние часто характеризуются отечностью лодыжек и стоп и одышкой – особенно в лежачем положении. Половина из пораженных этой болезнью умирает в течение следующих пяти лет.

“Состояние моего сердца ухудшалось постепенно,” – говорит Глория Аудд, у которой сердечный приступ случился в возрасте 50 лет и которой пришлось перенести шунтирование и две пластические операции по реконструкции сосудов. “В конце концов я больше не могла свободно передвигаться и выходить из дома.”

У Аудд развивалась сердечная недостаточность и ее ослабленное сердце не могло выдерживать серьезную нагрузку. По ее словам, традиционные методы лечения применялись, но не были эффективны.

Врачи посоветовали ей попробовать принимать Enbrel, коммерческий препарат на основе генетически спроектированного белка etanercept. Исследователи все чаще связывают сердечную недостаточность с воспалительными процессами – причиной артрических болей в суставах.

“Основная идея при применении etanercept, или Enbrel, заключается в том, что мы тормозим воспалительные процессы в миокарде, и надеемся на его фактическое заживление,” – говорит доктор Дуглас Манн (Douglas Mann) из Медицинского колледжа Baylor. “Нам удалось показать, что у наших пациентов неблагоприятные тенденции в изменении размеров сердца повернули вспять, их здоровье и качество жизни также улучшилось.”

Etanercept блокирует вещество, называемое фактором некроза опухолей (TNF), объясняет доктор Эндрю Смит (Andrew Smith), медицинский директор программы лечения сердечной недостаточности и пересадки сердца в Медицинской Школе Эмори Университета в Атланте, Джорджия. Больное серд-

це продуцирует TNF, и я думаю, что существует связь между синдромами ослабления мышц и активностью этого вещества.”

Etanercept “является очень интересным препаратом,” продолжает доцент кардиологической школы Эмори. “Наш препарат является рецептором TNF, и таким образом может связывать и инактивировать его”.

Манн, совместно с коллегами из Медицинского Центра при Университете Питтсбурга, Пенсильвания, сделал в прошлом году сообщение относительно I стадии испытаний etanercept, в котором было сказано, что препарат, судя по всему, вызывал значительные улучшения у некоторых пациентов.

Аудд принимает Enbrel уже почти два года, и она убеждена, что этот препарат ей помогает.

“Я не знаю, что бы я делала без этого лекарства,” – говорит она. “Моя походка полностью изменилась. Прежде мне приходилось останавливаться через каждые несколько футов, и у меня начинался приступ стенокардии. Теперь я могу выходить довольно далеко, и только иногда я чувствую небольшую одышку.”

Манн считает, что Enbrel может слегка улучшать работу сердечной мышцы, однако не является полноценным лекарством. Исследование 47 пациентов, проводившееся в течение трех месяцев показало, что улучшения наступили у 60% из тех, кто принимал высокие дозы etanercept, в то время как среди принимавших более низкие дозы улучшения наступили у 50%.

Enbrel все еще не является общепризнанным терапевтическим средством при сердечной недостаточности. Смит заявил, что в настоящее время проводится обширное испытание, охватывающее несколько медицинских центров и почти тысячу пациентов. “Это испытание продлится в течение нескольких лет,” – добавил он, говоря что целью испытания является проверка того, “будет ли применение этого препарата способствовать улучшению состояния пациентов и продлевать их жизнь.”

Смит признался, что в отношении результатов он пока придерживается “осторожного оптимизма”, но “говоря с практической точки зрения, недостаток препарата в том, что он стоит очень дорого.”

По словам Смита, etanercept вводится в организм также, как инсулин, и стоимость лекарства составляет в среднем 1500 долларов в месяц.

Вместе с тем, этот препарат демонстрирует эффективность и при лечении некоторых других заболеваний, включая болезнь Крона, язвенный колит и псориаз. “Это хронические воспалительные процессы,” – говорит кардиолог из Эмори.

## ПРОРЫВ В ОБЛАСТИ ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С ВИЧ

Ученые идентифицировали ген, который определяет, станет ли человек просто носителем ВИЧ или заболеет СПИДом. Ген, называемый RANTES, может значительно увеличить шансы человека заразиться ВИЧ. В то же время обнаружено, что этот ген может замедлить развитие СПИДа.

Открытие дает надежду, что ученые смогут приблизиться к пониманию того, почему некоторые люди обладают иммунитетом к СПИДу, в то время как другие демонстрируют повышенную восприимчивость к данному заболеванию.

Это, в свою очередь, должно помочь ученым, работающим над созданием лекарственных препаратов, направленных против ВИЧ.

Американские исследователи считают, что если им удастся разработать препарат, действующий аналогично открытому гену, они могли бы во многих случаях предотвращать развитие заболевания.

Ученые обнаружили, что ничтожные различия в гене RANTES, который входит в число генов, ответственных за формирование иммунной системы, могут удваивать восприимчивость человека к ВИЧ.

Однако те же изменения в структуре гена приводят к тому, что время развития болезни увеличится приблизительно на 40%.

Доктор Энтони Фоси (Anthony Fauci), директор Национального Американского Института Аллергии и Инфекционных Болезней (NIAID), описывает открытие, как "пионерское". "Это исследование да-

ет первое генетическое доказательство того, что существует связь между структурой RANTES и риском заражения ВИЧ."

"Результаты исследования также свидетельствуют о том, что RANTES может замедлить развитие СПИДа у ВИЧ-положительных пациентов, что дает основания для надежды на возможность создания препарата, механизм действия которого был бы аналогичен механизму действия гена."

Исследование побудило некоторые компании начать исследования по разработке лекарственных препаратов, основанных на RANTES, которые могли бы использоваться для замедления темпов развития СПИДа у некоторых пациентов.

Ученые уже идентифицировали ген, который делает человека фактически резистентным к ВИЧ. Этот ген, называемый CCR5, предотвращает возникновение на поверхности Т-лимфоцитов рецепторов, с которым связывается ВИЧ.

Однако доктор Дэвид Макдермотт (David McDermott), проводивший последнее исследование, считает, что сделанное открытие не означает, что люди, обладающие данным геном, обладают иммунитетом к ВИЧ.

"Если вы стоите на пути у мчащегося грузовика, опасность для вашей жизни чрезвычайно высока," — сказал он.

Полностью результаты исследования опубликованы в Journal of Aids. ●

REUTER  
15 ноября 2000 г.

## УЧЕННЫЕ ИСКУШАЮТ ПОЖИЛЫХ МАГИЕЙ ЮНОСТИ

Корреспондент агентства Рейтер сообщает из Лондона. Ученые, работающие в Лондоне, утверждают, что они нашли ответ на вопрос о том, почему воспоминания исчезают с возрастом, и сделали открытие, которое когда-нибудь позволит пожилым людям восстанавливать интеллектуальный потенциал их молодости.

В сообщении, опубликованном в среду в журнале New Scientist, говорится, что испытания, проведенные на стареющих генетически модифицированных мышцах, показали, что эти мышцы обладают такими же способностями к обучению и запоминанию, как и молодые нормальные животные.

В сообщении говорится, что международная исследовательская группа из University College в Лондоне во главе с Карлом Питером Гизом (Karl Peter Giese) пытается разработать лекарства, вызывающие эффекты, аналогичные результатам генетичес-

ких мутаций, и это может помочь пожилым людям восстановить память и способность к обучению.

Ученые говорят, что нервным клеткам гиппокампа, мозговой структуры, играющей ключевую роль в обучении и запоминании, в процессе функционирования требуются определенные перерывы.

Считается, что продолжительность этих восстановительных периодов с возрастом увеличивается. Генетическая модификация позволяет значительно уменьшить время, необходимое для восстановления, что полностью сводит на нет эффекты потери памяти.

Исследователи заявляют, что данные, собранные на сегодняшний день, позволяют говорить лишь о том, что новые лекарства могут использоваться только для восстановления памяти и способности к обучению, но не для повышения интеллектуальных способностей. ●

## ДОСТИЖЕНИЯ ГЕНЕТИКОВ МОГУТ ПОМОЧЬ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙКЕМИИ

ФИЛАДЕЛЬФИЯ. В ходе только что закончившегося исследования две сотрудничающие группы ученых из Института Wistar идентифицировали структуру молекулы, которая, как считается, регулирует экспрессию генов. Молекула, называемая *Esa1*, необходима для роста дрожжевых клеток и подобна молекулам, присутствующим в человеческом организме, которые участвуют в развитии некоторых форм лейкемии.

Ученые также сравнили структуру этой молекулы со структурами нескольких молекул, обладающих аналогичными функциями, но отличающихся по составу. В результате сравнения были обнаружены неожиданные структурные сходства, что дает основания предположить, что механизмы действия молекул аналогичны друг другу несмотря на химические различия. О новых результатах сообщается в ноябрьском выпуске *Molecular Cell*, вышедшем 17 ноября.

Способность "включать" и "выключать" гены является ключевым фактором, необходимым для нормальной функции любой клетки, и мутации, приводящие к нарушению регулирующих механизмов, становятся причиной множества заболеваний, в том числе раковых образований. Обнаружено, что эти молекулы, известные как гистон-ацетилтрансферазы, обладают важными структурными сходствами и, возможно, единым механизмом действия, что позволяет оценить потенциальную эффективность любых противораковых препаратов, действие которых основано на этом механизме.

"Эти молекулы позволяют установить баланс активации и инактивации генов в клетке, что крайне важно для поддержания здоровья," – говорит доктор медицины Ronen Marmorstein, руководитель исследования и адъюнкт-профессор в Институте Wistar. "Разрушение этих молекул может привести к возникновению ряда заболеваний, таких как рак. Разработка лекарств, контролирующих активность этих молекул, основанная на знаниях об их структуре, имеет существенное значение для медицины."

Для получения данных о структуре молекул в ходе исследования применялась рентгенокристаллография, гораздо более требовательная техника, чем, например, анализ ДНК-последовательностей. Однако использование более мощного метода доказало свою целесообразность.

"Мы не могли ожидать наличия каких-либо структурных сходств между этими молекулами, основываясь на соответствующих им генетических последовательностях," – говорит Shelley L. Berger, доктор медицины, соавтор исследования и адъюнкт-про-

фессор в Институте Wistar: "Для того, чтобы прийти к окончательным выводам, нам потребовалось сравнение структуры."

Ученые лишь недавно смогли оценить ту роль, которую гистон-ацетилтрансферазы играют в экспрессии генов. В клетке эти ферменты действуют совместно с другой группой молекул-регуляторов, называемых гистон-деацетилазы, которые блокируют экспрессию генов.

Обе группы ферментов воздействуют на гистоны – небольшие белки, вокруг которых закручиваются спирали ДНК, образуя структуры, называемые нуклеосомами. Компактные цепочки нуклеосом образуют хромосомы. В ядре каждой клетки человека насчитывается 23 пары хромосом. Если цепочка ДНК плотно закручена вокруг гистонов, доступ к генам невозможен и их экспрессия заблокирована. Если же витки ДНК вокруг гистонов ослабевают, гены становятся доступными для экспрессии.

Хотя детали этого процесса до конца не ясны, известно, что гистон-ацетилтрансферазы добавляют ацетиловые остатки к хвостовой структуре гистонов, что вызывает ослабление витков ДНК. Гистон-деацетилазы удаляют ацетиловые остатки с хвостовых структур гистонов, вызывая более плотное скручивание ДНК. Молекулы, изучавшиеся исследователями из Wistar, относятся к семействам гистон-ацетилтрансфераз MYST, Gcn5/PCAF, и Hat1. Молекула *Esa1* принадлежит семейству MYST.

Ведущий сотрудник, проводивший исследование – Yuan Yan, бакалавр наук. Кроме Marmorstein и Berger в исследовании принимали участие доктор Nickolai A. Barlev и бакалавр Randall H. Haley. Финансирование работы осуществлялось Национальным институтом здоровья.

Институт Wistar – независимое некоммерческое биомедицинское исследовательское учреждение, ставящее своей целью открытие основных механизмов возникновения и развития опасных заболеваний, включая рак и СПИД, и разработку новых стратегий профилактики и борьбы с ними. Национальный центр исследования рака был основан при Институте Национальным институтом рака. Этот Центр был создан одним из первых, он функционирует начиная с 1968 г. и является одним из десяти научных центров, проводящих исследования в данной области. Основанный в 1892 г. Институт Wistar стал первым учреждением такого рода, посвященным медицинским исследованиям и обучению.

## КОМПАНИЯ NEXELL THERAPEUTICS ПОЛУЧАЕТ ПАТЕНТ СОЕДИНЕННЫХ ШТАТОВ НА ГЕНЕТИЧЕСКУЮ МОДИФИКАЦИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЮЧЕВОЙ КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Компания Nexell Therapeutics (NASDAQ:NEXL) объявила сегодня о получении патента (No. 6146623), выданного Комиссией по патентам и торговым маркам США, на несколько методов разработки и применения генетически модифицированных клеток-предшественников нейтрофильных лейкоцитов. В организме эти клетки быстро делятся и превращаются в зрелые нейтрофилы, – клетки иммунной системы, ответственные за защиту организма от бактерий.

Патент защищает технологию введения в форме *ex vivo* генетического материала (ДНК) либо в клетку прародитель (например, стволовые ячейки CD34+), которые затем культивируются для получения предшественников нейтрофилов, либо непосредственно в клетки-предшественники нейтрофилов с целью исправления генетического дефекта или придания зрелым нейтрофилам большей резистентности к определенным препаратам. Патент также охватывает применение полученных препаратов к пациентам, страдающим дефектами нейтрофилов или проходящим курс химиотерапии. Например, эти модифицированные клетки могут применяться для лечения наследственных заболеваний нейтрофилов, таких как хронический грануломатоз, при котором нейтрофилы пациента неспособны продуцировать вещество, убивающее бактерий.

“Клеточная генная терапия все еще находится на ранних стадиях исследования, хотя в прошлом году некоторыми лабораториями были получены многообещающие результаты,” – сказал Уильям А. Албрайт (William A. Albright, Jr.), президент и руководитель административной службы Nexell Therapeutics, Inc. “Этот патент вносит вклад в принадлежащую нам интеллектуальную собственность, необходимую для проведения будущих исследований и разработок методов генной терапии, которые используют стволовые клетки CD34+ в качестве базового источника клеток.”

Компания Nexell объявила в октябре 1999 г., что ею получены патенты США на методики и составы для отбора и культивирования клеток-предшественников нейтрофилов, включая их получение из стволовых клеток CD34+, в качестве экспериментального метода лечения нейтропении – побочного эффекта, часто возникающего при химиотерапии.

Компания Nexell Therapeutics расположена в Ирвине, Калифорния. Nexell – биотехнологическая компания, которая является мировым лидером в клиническом использовании стволовых кроветворных клеток. Nexell продвигает на рынок передовые технологии, облегчающие *ex vivo* манипуляцию клетками для клинических и исследовательских целей в сфере лечения онкологических, аутоиммунных и генетических заболеваний и разрабатывает коммерческие методы клеточной терапии, направленные на удовлетворение основных потребностей медицины. Продукция компании, связанная с отбором стволовых клеток, культивированием, размножением и хранением клеток и диагностикой опухолей *in vitro*, доступна на всех основных мировых рынках, включая США и Европу. В дополнение к поддержке собственных клинических разработок, коммерческая платформа Nexell позволяет компании принимать активное участие во внешних протоколах исследований, которые способствуют определению границ современной клеточной медицины.

Акт о личной безопасности 1995 г. предоставляет “безопасную гавань” для некоторых предварительных утверждений. Предварительные утверждения, содержащиеся в этом документе, основаны на некоторых вероятных предположениях. Фактические результаты могут существенно отличаться от настоящих ожиданий. К факторам, которые могут повлиять на фактические результаты Компании и привести к тому, что фактические результаты будут отличаться от ожиданий, содержащихся в сделанных выше заявлениях, относятся: своевременное начало и успех клинических испытаний Компании и других исследовательских усилий, задержка в получении одобрения FDA или других регулирующих инстанций, разработка конкурирующих методов терапии и/или технологий, условия любых будущих стратегических союзов, возможная потребность в дополнительном капитале и любые дополнительные факторы, указываемых в сообщениях компании, регистрируемых время от времени в Комиссии по ценным бумагам и биржам.



## МЕДИЦИНА: ВИРУС НАДЕЖДЫ ДЛЯ ДИАБЕТИКОВ

Valerie Depraetere

У крыс, больных диабетом, ремиссия наступает через пять дней после введения им нового гена, что открывает путь для клинических испытаний терапевтического метода. Если эффективность этого средства для человека будет доказана, новый препарат генной терапии принесет диабетикам прекращение частых инсулиновых инъекций и устранил опасность случайных коматозных состояний.

Ji-Won Yoon, из Университета Yonsei в Сеуле, Корея, и его коллеги вылечили крыс, больных диабетом, заставляя их продуцировать эффективный аналог инсулина и, что особенно важно, делать это в зависимости от уровня содержания глюкозы в их крови.

Исследователи вводят грызунам ген инсулина, инфицируя их генетически модифицированным вирусом, который не может размножаться или повреждать инфицированные клетки.

Диабетики страдают от недостаточного уровня содержания инсулина из-за нарушения функций бета-клеток их поджелудочной железы. Инсулин – гормон, регулирующий уровень содержания сахара в крови. Обычно бета-клетки быстро выпускают инсулин в кровь в ответ на изменения концентрации глюкозы.

Слишком низкая концентрация глюкозы в крови приводит к быстрому истощению сил. При чрезмерно высокой концентрации глюкозы кровь густеет, в результате чего увеличивается нагрузка на сердце и возрастает риск инсульта.

Известны два типа диабета. Второй тип, являющийся наиболее распространенной формой, связан с диетой. Он прежде всего поражает тучных людей среднего возраста и все шире распространяется богатых западных странах. Первый тип, генетическая форма диабета, проявляется в детстве или в подростковом возрасте и поражает приблизительно трех людей из тысячи.

В настоящее время оба типа заболевания лечатся при помощи ручного введения или непрерывной автоматизированной подачи инсулина. Однако эти меры несут опасность для жизни пациентов, и их эффекты не сбалансированы, так как уровень инсулина не может быть каждый раз отрегулирован в точном соответствии с уровнем содержания глюкозы, как это происходит в здоровом организме.

Пересадки диабетикам клеток, продуцирующих инсулин, часто заканчиваются отторжением, и усилия, направленные на восстановление функций бета-клеток, до сих пор не привели к успеху. Генная терапия таким образом дает больным новую надежду.

“Наша стратегия генной терапии может применяться также к некоторым пациентам с вторым типом диабета, поскольку их проблема также заключается в недостаточном производстве инсулина, но эффективность метода еще должна быть проверена,” – добавляет Yoon.

Jerrold M. Olefsky, работающий над проблемой диабета в Калифорнийском Университете в Сан Диего, поражен тем, что генная терапия работает так хорошо даже несмотря на тот факт, что инсулиновая реакция на высокий уровень содержания глюкозы в крови у больных животных наступает медленнее, чем у здоровых.

Очевидно, что поскольку реакция тесно связано с уровнем содержания глюкозы в крови, это метод предпочтительнее тех, которые применяются в настоящее время, даже если реакция протекает более вяло, чем в здоровом организме. ❀

Valerie Depraetere – Ассоциированный Редактор журнала *Nature Cell Biology*. ❀❀

## Вынужденное самоубийство раковых клеток, или в двух шагах от лекарства от рака

Новосибирск, АОТ "Новосибирский завод  
медицинских препаратов"

*Российские ученые предложили новый принцип уничтожения клеток. Этот принцип они реализовали в уникальной разработке, позволяющей заставить раковую клетку покончить жизнь самоубийством без каких-либо последствий для организма. Для создания лекарства, столь необходимого человечеству, требуется 3–4 года и 8–10 млн. долларов, то есть нужен серьезный стратегический инвестор.*

Природа предусмотрела все, в том числе и механизмы исцеления организма. И нередко задача исследователя состоит в том, чтобы разгадать эти механизмы и научиться использовать их во благо человека. Когда это удастся сделать, то на свет появляются новые лекарства или подходы к лечению.

Но может ли Природа что-то подсказать для решения самой волнующей проблемы человечества – излечения от рака? Такая подсказка есть, и называется она "апоптоз" (запрограммированная клеточная гибель). Достаточно сказать, что путем апоптоза совершенно безболезненно и без внутренней интоксикации "рассасываются" клетки промежуточных органов у развивающегося эмбриона человека (например, жабры и хвост).

Во взрослом организме тоже ежедневно самоуничтожаются миллиарды старых клеток, материал которых идет на строительство новых, а мы этого даже и не замечаем, поскольку это естественный и безболезненный процесс, придуманный Природой и обкатанный эволюцией. Апоптоз в настоящее время активно изучают во всем мире. Известно, что при апоптозе разрушаются мембраны внутриклеточных структур, например митохондрий, а клеточная мембрана остается целой. В этом случае клетка буквально пожирает сама себя изнутри без каких-либо последствий для организма, то есть технология переработки клетки безотходна. Этот процесс и называется апоптозом.

Российские ученые решили использовать механизм апоптоза и заставить раковую клетку покончить жизнь самоубийством. В этой работе принимали участие несколько крупных научных и медицинских учреждений: институт биоорганической химии СО РАН, ГНЦ "Вектор" (п. Кольцово), Муниципальная легочная хирургическая больница (Новосибирск), НПФ "Медицинские технологии" (Курган), НИИ Клинической и экспериментальной иммунологии АМН (Новосибирск). Всей работой руководит инициатор исследования, кандидат биологических наук, заведующий отделением биотехнологии АОТ "Новосибирский завод медицинских препара-

тов" Владимир Николаевич Пак.

Чтобы запустить механизм апоптоза клетки, достаточно вскрыть мембраны входящих в нее структур, например митохондрий. Ученые подобрали такие вещества, которые могут это делать (кстати, это известные лекарственные средства, которые прежде не применяли в противоопухолевой терапии). Теперь надо было доставить их в раковую клетку. И здесь подсказку дала Природа. Оказалось, что в опухолевые клетки может легко проникать человеческий белок альфа-фетопротейн. Если использовать его как почтальона, то он, подобно троянскому коню, доставит необходимые вещества точно по адресу – прямо в раковую клетку, и она приступит к самоубийству. К слову сказать, таким образом можно инициировать самоуничтожение разных клеток, если удастся к каждому их типу подобрать своего почтальона, доставляющего необходимые вещества.

Белок альфа-фетопротейн изготавливают из абортивной крови, поэтому понятно, что его стоимость достаточно высока. Другие компоненты будущего лекарства, которые собственно и вызывают апоптоз, тоже не из дешевых. Однако в целом себестоимость потенциального лекарства будет значительно ниже, чем у химиопрепаратов и импортных лекарств.

Препарат не проходил полной программы испытаний, которую предусматривают наши стандарты (на это нет денег). Однако поскольку в состав препарата входят известные лекарственные средства, безопасность которых доказана и не вызывает сомнений, его применяли для лечения нескольких пациентов с онкопатологией 4-й клинической группы (по их просьбе и с их информированного согласия). Врачи оценили результаты как очень хорошие. (Они опубликованы в тезисах 8-й Международной конференции "Новые информационные технологии в медицине и экологии", Украина, Крым, Гурзуф, 1–10 июня 2000 г.).

Ученые даже придумали название будущему препарату – "Редуцин". Однако чтобы внедрить эту удачную разработку, то есть сделать лекарство, которое появится в больницах, требуется 3–4 года и 8–10 млн. долларов. Понятно, что ученым это не под силу, поэтому они приглашают партнера для завершения, безусловно, полезного и очень важного дела.

Разработка была представлена на семинаре-презентации инновационных проектов "Биотехнологии – 2000" (Пушино, 26–28 сентября). ●



## “РЫБНЫЙ” ШОКОЛАД – ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Молитвы любителей шоколада всего мира вскоре могут быть услышаны – появятся плитки шоколада, снижающие риск инфаркта.

Один из ведущих экспертов в области кардиологии призвала добавлять рыбий жир в шоколад и другую жирную пищу после того, как ее исследования подтвердили, что употребление рыбы четыре раза в неделю значительно улучшает работу кровеносных сосудов и снижает риск появления сердечных заболеваний.

Профессор Джил Белч (Jill Belch) из Университета г. Данди призывает молочных фермеров добавлять рыбий жир в пищу коров и перейти на генетически модифицированные растения какао, содержащие эйкозапентановую кислоту (ЕРА) и докозагексапентановую кислоту (ДНА) – полезные компоненты рыбьего жира.

Шотландцы известны своим пристрастием к жирной пище и, как следствие, самым высоким уровнем сердечных заболеваний в Западной Европе. Согласно новым данным, обнародованным на прошлой неделе, в Шотландии каждые 15 минут регистрируется смерть от сердечных заболеваний.

Белч, профессор кардиологии, сказала: “Мы должны быть реалистами и понимать, что большая часть населения не будет увеличивать потребление рыбы в пищу”. Следовательно, наша задача – обеспечить людей нормальной, повседневной пищей, но обогащенной рыбьим жиром.

“Если бы Вы добавили рыбий жир в плитку шоколада, при этом сохранив ее приятный вкус, то Вы бы действительно дали новый импульс здоровью людей. Мы все предпочли бы насладиться плиткой шоколада, нежели рыбой”.

Она предположила, что компоненты рыбьего жира можно было бы также добавлять в сельскохозяйственные культуры для получения пищи более полезной для кровеносных сосудов, например, хлеба и овсяной каши. Рыбий жир также можно было бы добавлять в молоко.

“Я считаю, что шоколад был бы отличным продуктом, так как он содержит жир,” – сказала Белч. Однако она отрицает, что это способствовало бы увеличению употребления этого продукта. Она также отметила, что это удовлетворяет требованиям директив правительства на увеличение уровня употребления ненасыщенных жиров.

Бил Макфарлейн-Смит (Bill Macfarlane-Smith), представитель Шотландского института исследования сельскохозяйственных культур, подтвердил, что растения могли бы быть модифицированы так, что-

бы они продуцировали жирные кислоты, содержащиеся в рыбьем жире, путем введения соответствующих генов. Хотя в Великобритании существует мораторий на коммерческое производство генетически модифицированных продуктов, Макфарлейн-Смит сказал: “Мы бы с удовольствием посмотрели на это”. Ян Мэки (Ian Mackie), технический менеджер Шотландской шоколадной фабрики “Данкэнс”, назвал “интересной” идею шоколада с рыбьим жиром.

Мэри Контини (Mary Contini), директор Итальянского пищевого предприятия “Valvona & Crolla” и участник кампании за здоровое питание детей была шокирована этим предложением.

Контини сказала, что очень важно контролировать употребление правильной, разнообразной пищи. “Я бы лучше приняла таблетку, содержащую рыбий жир, но никогда не стала бы добавлять его в шоколад,” – сказала она. “Я считаю, что альтернатива подобного рода здесь не уместна. Если организм требует рыбий жир, ешьте больше рыбы”.

Но Белч уверена, что результаты ее исследований являются чрезвычайно важными и нужными.

Исследования, финансируемые правительством в размере двух млн. фунтов и проводимые профессором Белч и ее коллегами из университета г. Данди, были направлены на проведение контроля влияния жировых добавок, каждая из которых соответствовала определенному рациону питания. 176 добровольцев принимали жировые добавки на протяжении восьми месяцев. Эквивалент шотландской диеты в форме капсул сравнивали с оливковым маслом, маслом первоцвета, маслом из соевых бобов и жиром тунца. У людей, принимавших рыбий жир, наблюдалось улучшение деятельности кровеносных сосудов на 20%.

Хотя уже давно установлено благоприятное воздействие рыбы на наш организм, это первый случай исследований, доказывающих, что изменение рациона питания действительно может повлиять на работу кровеносных сосудов.

Белч, которая желает возродить традицию рыбного дня по пятницам, особенно в школах и рабочих столовых, надеется, что Food Standards Agency разработает новую политику в свете ее открытий.

“На данный момент мы представили доказательство того, что регулярное употребление рыбьего жира благоприятно воздействует на наш организм,” – сказала она.

“Мы должны вернуть более здоровые жиры в наш рацион. Я убеждена, что это даст нам возможность изменить употребляемые нами продукты”.

## Вакцины

BOWDITCH GROUP BIOTECH AND DEVELOPMENT NEWSLETTER

27 сентября 2000 г.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ТОМАТЫ И БАНАНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ВАКЦИНУ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

Профессор Чарльз Арнцен (Charles Arntzen), который возглавляет группу высококвалифицированных ученых в области молекулярной биологии растений в Корнельском университете, объявил, что генетически модифицированные томаты и бананы, содержащие вакцину против гепатита В, могли бы спасти мир от этого вируса. Гепатит В, который вызывает высокую температуру и атакует печень, является предшественником рака печени, вызывающего наибольшее количество смертей раковых больных. Согласно Арнцену, эта разработка спасет сотни тысяч жизней в год. Он добавил, что успешные эксперименты подтверждают, что вакцина эффективна и

будет стоить менее 10 центов за дозу. Единственный ген, перенесенный в томат или банан, продуцирует кодируемый белок тысячекратно. При употреблении продукта в пищу, он попадает в кишечник, а затем в кровяной поток, продуцируя антитела против гепатита В, работая также, как и традиционно вводимая, но намного более дорогая вакцина. Арнцен заявил, что вакцина пока не выпускается, потому что департамент США по сельскому хозяйству, пище и лекарствам не имеет механизма лицензирования растительных вакцин, и он добавил: "Они работают над этим и я надеюсь, что результаты будут в ближайшие два года".

DAILY YOMIURI

1 ноября 2000 г.

### АНТИТЕЛА К ГЕПАТИТУ ПОЛУЧАЮТ ИЗ ГМ-РИСА

*Yomiuri Shimbun*

В понедельник поступило сообщение о том, что исследовательская группа из Университета Наук в Токио разработала метод получения антител к гепатиту В, использующихся для выработки сопротивляемости к этому заболеванию, из генетически модифицированного риса.

До сих пор для получения антител использовалась кровь носителей гепатита В.

Jo Chiba, профессор университета и руководитель группы, говорит, что использование для производства антител растений риса вместо крови носителей гепатита В не только снизит производственные

затраты, но и уменьшит риск попадания других вирусов в конечный препарат.

Приблизительно 300 миллионов людей во всем мире являются носителями вируса гепатита В. В развивающихся странах, которые испытывают недостаток средств для закупки дорогостоящих препаратов иммуноглобулина или антител, бороться с заболеванием особенно трудно.

Китай, государство, в котором множество людей страдает от гепатита В, выразил заинтересованность в разработке иммуноглобулиновых препаратов с использованием нового метода, так как эта

технология позволит производить большие объемы продукции по невысокой цене.

Шанхайский научно-исследовательский институт биопродуктов объединился с японской командой для разработки методов практического использования новой технологии.

Большинство людей, страдающих гепатитом В, было инфицировано с рождения. Исследования показали, что если новорожденным, находящимся в группе риска, давать вакцину против гепатита В в сочетании с иммуноглобулиновыми препаратами, опасность заражения младенцев вирусом будет почти полностью устранена.

В развитых странах, включая Японию, число боль-

ных гепатитом В неуклонно снижается.

До сих пор производство вакцин против гепатита В и иммуноглобулиновых препаратов основывалось на очень сложной технологии. Однако, используя растения ГМ-риса для получения антител к гепатиту В, исследовательская группа существенно упростила производственный процесс.

Внедряя антитела к гепатиту В в геном растений риса и затем выращивая эти растения, исследователи смогли получить ген, ответственный за синтез антител.

Затем ученые извлекли антитела из листьев растений и провели эксперименты в пробирке, подтвердившие способность антител связываться с вирусами и уничтожать их. ❀

РАДИО "ЭХО МОСКВЫ", Гранит науки  
23 октября 2000 г.

## Вакцина, предупреждающая развитие СПИДа у обезьян в течение 140-дневного эксперимента, получена израильскими и американскими учеными, но говорить о ее применении на людях пока рано

*Марина Аствацатурян*

У микрофона Марина Аствацатурян! Первое, что отмечают ученые – это ограниченное действие новой вакцины, она не спасает животных от заражения смертоносным вирусом, но тем не менее эффективно замедляет развитие болезни, доводя количество инфекционных частиц за все время эксперимента до неопределяемого уровня. Вакцина, о которой в последнем номере журнала Science (Окт. 20, 2000) сообщают исследователи из центра медицинских исследований Beth Israel Deaconess и Гарвардской Медицинской Школы – комбинированная, она сделана на основе вирусной ДНК и белков иммунной системы. В сконструированной учеными вирусной ДНК, в свою очередь, совмещены гены двух вирусов иммунодефицита – человеческого и обезьяньего. Важно отметить, что сами по себе эти гены – еще не вирус и вызвать заболевание не могут. Прежние попытки сделать вакцину по традиционной схеме – на основе белков самого вируса – не имели продолжительного успеха из-за высокой скорости мутации инфекционного агента: не успевала иммунная система начать вырабатывать антитела против одной формы вируса, как за разрушение человеческих клеток бралась видоизмененная его версия. Нынешняя вакцина, кроме ДНК, содержит белок иммунной системы интерлейкин, а также иммуноглобулин G, и получившие ее обезьяны вырабатывали так называемые киллерные Т-клетки CD8 – тем и спасались от развития болезни. Схема действия такова: ДНК обеспечивает вирусные белки, на которые, как

на любые чужеродные белки, реагирует зараженная вирусом животная клетка, она сигнализирует на своей поверхности об интервенции клеткам-киллерам, а увеличение количества последних достигается входящими в вакцину иммунными факторами.

В эксперименте участвовало 16 животных – по 8 в подопытной и контрольной группах. Обе группы заражали человеческим вирусом, у вакцинированных животных его количество за 140 дней уменьшилось настолько, что стало неуловимым, а контрольная группа вместо активной вакцины получала плацебо, то есть раствор-“пустышку”. И невакцинированные животные обнаружили все клинические признаки развития заболевания, причем половина этих обезьян погибла. Но главный результат испытания принципиально новой вакцины, по мнению ее создателей, в том, что она может изменить ход болезни и предотвратить эпидемию, поскольку снижение уровня вирусных частиц в одном организме снижает вероятность передачи инфекции другим. Доктор Дэвид Балтимор из Национального Института Здоровья, к которому обратилась за комментарием Нью-Йорк Таймс, указал на то, что обеспечить дорогостоящими лекарствами все 35 миллионов ВИЧ-инфицированных на планете невозможно, но совсем другое дело вакцинирование, которое может остановить распространение инфекции, конечно в том случае, если опыт с обезьянами окажется применимым к человеку. ❀

## ВОЗМОЖНО СКОРО ПОЯВИТСЯ ВАКЦИНА ИЗ КАРТОФЕЛЯ

Maggie Fox

*Исследователи сделали еще один шаг в борьбе с гепатитом В*

Вашингтон. Исследователи заявили сегодня, что они стоят на пороге создания съедобной вакцины против гепатита В, вируса, который инфицирует миллиарды людей, становясь причиной заболеваний печени, онкологических заболеваний и даже смерти.

По словам ученых, они разработали генетически модифицированный картофель, в котором продуцируется вакцина.

“Применяемая в настоящее время вакцина против гепатита В ... основана на антигене, продуцируемом дрожжами. Мы показали, что можем производить тот же самый антиген в растениях,” – заявил Хью Мейсон (Hugh Mason), ученый из Института Исследования Растений Бойса Томпсона при Корнелльском Университете, в телефонном интервью.

Антигены стимулируют в организме синтез антител, которые затем связываются с чужеродными структурами, подлежащими уничтожению иммунными клетками.

В течение многих лет ученым было известно, что белок, называемый HBsAg, может вызывать иммунный ответ, так что если ввести ген этого вирусного белка в ДНК дрожжей, клетки дрожжей будут продуцировать белок, который можно использовать для создания вакцины.

Но эта вакцина стоит недешево и должна храниться в холодильнике, что затрудняет ее распространение в отдаленных труднодоступных областях. “Большинство развивающихся стран просто не могут позволить себе пользоваться этой вакциной,” – говорит Мейсон.

### *Огромная потребность в вакцине*

Учитывая, что два миллиарда человек инфицированы гепатитом В, следует признать, что потребность в вакцине крайне велика.

“Наша задача заключается в том, чтобы продуцировать ее в растениях и продемонстрировать потенциальные возможности вакцинации путем употребления этих растений с пищей. Исследование, проведенное нами на мышах, свидетельствует, что эта программа вполне выполнима.”

Как сообщают исследователи из команды Мейсона в журнале *Nature Biotechnology*, они модифицировали картофель так, чтобы он начал продуциро-

вать исследуемый белок, и затем давали сырой картофель мышам. В результате мыши продуцировали антитела к гепатиту В.

Мейсон сказал также, что еще неопубликованные исследования, проведенные на мышах, свидетельствуют, что потенциал вакцины может быть увеличен, и она может способствовать усилению эффекта вакцины, вводимой посредством инъекций. “Очевидно, что будет наблюдаться различие между мышами и людьми,” – добавил он.

### *Более мощный иммунный ответ*

“Мы думаем, что нам, по всей видимости, требуется более мощный иммунный ответ,” – говорит Мейсон.

Исследователи из Корнелла уже провели небольшое исследование на добровольцах, однако финансировавшая их работу британская компания Axis Genetics Plc. год назад ушла из бизнеса под влиянием существующих в Европе опасений относительно генетических разработок. Исследователь также считает, что для вакцинации будут использоваться не свежие овощи, а продукты их переработки – возможно даже леденцы, которые более устойчивы при хранении и легко распределяются.

В опубликованном комментарии доктор Джулиан Ма (Julian Ma) из Guy's Hospital в Лондоне заявила, что поиск коммерческого партнера станет серьезной проблемой.

“За исключением горстки мелких биотехнологических компаний промышленность по разным причинам не спешит вкладывать капитал в эту сферу,” – утверждает Ма в *Nature Biotechnology*.

“Очевидно, что коммерциализация растительных вакцин потребует нестандартных форм сотрудничества между сельскохозяйственными и фармацевтическими отраслями промышленности. Вторая проблема – потенциальная прибыль”.

Доктор Ма отметила, что современная вакцина против гепатита В, вводимая в форме инъекций, приносит прибыль в размере 1 млрд. долларов ежегодно. “Крайне маловероятно, что альтернативная вакцина растительного происхождения сможет приблизиться к этому показателю”.

Единственная имеющаяся в наличии оральная вакцина – это вакцина против полиомиелита.



## ВАКЦИНА ИЗ ГМ-КАРТОФЕЛЯ ЗАЩИЩАЕТ МЫШЕЙ

David Derbyshire

Приближается день, когда таблетка из картофеля или сушеного помидора заменит инъекции в процессе прививок от смертельных болезней. Согласно сообщением, распространенным на прошлой неделе, ученые провели успешные испытания на мышах генетически модифицированного картофеля, содержащего вакцину против гепатита В. Оральная вакцина не разрушалась в желудочно-кишечном тракте животных и стимулировала производство антител к возбудителям заболевания.

Данное исследование в очередной раз демонстрирует преимущества вакцин растительного происхождения и открывает путь к дешевым, простым в применении лекарственным средствам, которые могут революционизировать профилактику заболеваний в развивающихся странах. Испытания оральных вакцин, полученных из ГМ-картофеля, на людях находятся на стадии подготовки. По словам исследователей, существует большое количество данных, позволяющих ожидать, что новый метод будет эффективен для людей.

Команда ученых из Института Исследования Растений Бойса Томпсона, в Итаке, Нью-Йорк, разработала "картофельную вакцину", используя ДНК-последовательность для антигена к гепатиту В. Антигены – белки, полученные с поверхности болезнетворного организма, которые вызывают иммунный ответ, но не могут стать причиной заболевания. Последовательность для антигена была вставлена в ДНК растения картофеля так, чтобы этот белок экспрессировался в съедобных клубнях. Мыши, получавшие картофель трижды в день, продуцировали антитела. В обычных условиях используемый в экс-

периментах антиген не смог бы попасть из кишечника в кровь, но в данном случае препарат, судя по всему, был защищен от воздействия желудочных кислот и ферментов, так как он находился внутри растительных клеток.

Исследователи также продемонстрировали, что воздействие иммунного стимулятора после трех недель применения вызывает сильный вторичный иммунный ответ. Доктор Хью Мейсон (Hugh Mason), проводивший исследование, результаты которого опубликованы в *Nature Biotechnology*, считает, что едва ли люди будут употреблять непосредственно ГМ-фрукты и овощи, содержащие вакцины. Скорее всего растительный материал будет перерабатываться в пилюли и таблетки. По словам доктора Мейсона "существует потенциальная возможность спонтанной изменчивости воздействия, и реальную дозировку препарата было бы трудно контролировать." Исследователи также экспериментируют с сушеными ГМ-томатами, которые могут стать основой для оральной вакцины.

Несмотря на высказывавшиеся опасения, что фармацевтические компании не проявят заинтересованности в разработке дешевых лекарств для развивающегося мира, доктор Мейсон настроен оптимистично. Он говорит: "Привлечь партнеров из промышленности будет нелегко, но как только появятся убедительные данные и работоспособность новой стратегии станет очевидной, применение ее в развивающихся странах, по моему мнению, не встретит препятствий. В конце концов, люди не любят, когда в них тычут иглами".

## СЪЕДОБНАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ ГЕПАТИТА В РАЗРАБАТЫВАЕТСЯ УЧЕНЫМИ КОРНЕЛЬСКОГО УНИВЕРСИТЕТА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ

*Марина Аствацатурян*

У микрофона Марина Аствацатурян! В основе новой идеи вакцинирования от вируса, поражающего миллиарды людей на Земле – трансгенный картофель, только не тот, который противостоит вредителям и неблагоприятным условиям внешней среды, а генетически измененное растение нового поколения, в котором несвойственные культуре признаки направлены на нужды человека. В ряду таких растений уже есть банан, вакцинирующий против полиомиелита, томаты и рис с повышенным содержанием провитамина А, а также экспериментальная пшеница, предотвращающая развитие некоторых форм рака, и создаваемое противораковое яблоко. Предполагаемый противогепатитный картофель будет вырабатывать белок, стимулирующий в организме выработку антител против вируса гепатита В. На этом же белке, но получаемом в дрожжах, построено действие уже существующей вакцины, однако недостаток этого препарата в том, что он недешев и требует особых условий хранения, что делает его практически недоступным для наиболее страдающих от инфекционных заболеваний слаборазвитых стран. И в дрожжах, и в создаваемом картофеле находится антиген – элемент вирусной частицы, сигнализирующий иммунной системе о том, что в организме появилось нечто, с чем ей надлежит бороться. Внесенный в картофель путем генно-инженерных манипуляций этот элемент предполагает вакцинацию без инъекции – пищевую вакцинацию,

которая, как передает агентство Рейтер, уже опробована на мышах, и как сообщают ученые Института растениеводства Бойса Томпсона при Корнельском Университете (Cornell University's Boyce Thompson Institute for Plant Research) в последнем номере журнала Nature Biotechnology, мыши, которых кормили сырым картофелем с антигеном из вируса гепатита В, уже производят соответствующие антитела.

“Очевидно, что в вакцинировании мышей и людей должна быть разница,” – говорит один из авторов работы Хью Мэсон (Hugh Mason), однако начавшиеся было испытания картофельной противогепатитной вакцины на добровольцах были прерваны из-за нежелания британской фирмы, с которой сотрудничали американские ученые, продолжать работу по трансгенным растениям на фоне той компании против генетически измененной пищи, которая развернулась в Европе в прошлом году. Коммерческий партнер – еще одна проблема для исследователей, поскольку кроме маленьких биотехнологических компаний больше никто инвестировать эту деятельность не торопится, производство обычной инъекционной дрожжевой вакцины против гепатита в настоящее время приносит доход до 1 млрд. долларов в год. Авторы комментария, сопровождающего научную публикацию, сомневаются в том, что альтернатива в виде трансгенного растения может принести такой же успех. ❀

## КОМПАНИЯ CELL GENESYS КОММЕНТИРУЕТ СООБЩЕНИЕ CBS, В КОТОРОМ ГОВОРИЛОСЬ О ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ РАКА ЛЕГКИХ GVAX®

Компания Cell Genesys (Nasdaq: CEGE) подтвердила сообщение, распространенное в среду вечером телекомпанией CBS, о положительных данных предварительных результатов 1-й и 2-й стадий клинических испытаний вакцины против рака легких GVAX®. По сообщению представителей компании, у пациента с немелкоклеточным раком легкого на поздней стадии развития, при лечении которого традиционные средства, включая химиотерапию, оказались неэффективными, после применения вакцины наступили значительные улучшения и, в том числе, исчезли все ранее обнаруженные опухоли, что было подтверждено исследованиями по радиологическому стандарту. Пациент проходил лечение у доктора медицины Джона Немунайтиса (John Nemunaitis) из Американского онкологического центра в Далласе, штат Техас, который является одним из восьми центров проведения клинических испытаний вакцины против рака. Компания Cell Genesys первоначально планировала зарегистрировать до 40 пациентов на 1-ю и 2-ю стадии клинических испытаний, но недавно потенциальное число участников было увеличено до 80 и в настоящее время уже зарегистрировано более 60 пациентов. Окончательные результаты этих клинических испытаний, как ожидается, станут доступны в середине 2001 г.

“Важно отметить, что в сообщении CBS речь шла о результатах, полученных только с одним пациентом. Окончательные выводы относительно терапевтической ценности GVAX® вакцины против рака легких можно будет сделать после завершения всех клинических испытаний на людях,” – предостерег Стивен А. Шервин (Stephen A. Sherwin), доктор медицины, председатель и главный исполнительный директор Cell Genesys: “Мы решили выступить с комментарием для того, чтобы разъяснить сообщение, сделанное CBS. Мы планируем представить результаты наших клинических испытаний на предстоящей научной встрече.”

В ходе 1-й и 2-й фаз испытаний вакцины против рака легких GVAX®, которые продолжаются в настоящее время в нескольких центрах, исследуется воздействие вакцины на пациентов на ранней стадии развития заболевания с высоким риском рецидива и пациентов на поздней стадии, которым не помогли другие терапевтические методы. О результатах более ранней фазы испытаний вакцины GVAX® на пациентах с поздней стадией развития немелкоклеточного рака легких сообщалось недав-

но на Девятой всемирной конференции по раку легких, проходившей в Токио, в Японии. Были продемонстрированы существенные улучшения у 18 из 25 пациентов. В этих двух испытаниях использовались вакцины, специфичные для каждого пациента, приготовленные из клеток опухоли самого пациента в ходе достаточно быстрого процесса, который может осуществляться в больнице, в которой находится пациент. Cell Genesys планирует разрабатывать неспецифичные для пациентов вакцины GVAX® против рака легких, так как по имеющимся данным другие неспецифичные для пациентов GVAX® вакцины продемонстрировали обнадеживающие результаты в ходе начальных клинических испытаний при лечении рака предстательной железы и рака поджелудочной железы.

GVAX® вакцины против рака состоят из клеток опухоли, которые были генетически модифицированы таким образом, чтобы секретировать фактор стимуляции колоний гранулоцит-макрофагов (GM-CSF) – гормон, который играет ключевую роль в стимуляции иммунной реакции организма на вакцины. Генетически модифицированные клетки опухоли облучаются из соображений безопасности и используются для прививки пациентов, чтобы стимулировать у них иммунную реакцию на опухоль. Ведущая программа компании по созданию вакцины против рака GVAX® рассчитана на пациентов с рецидивным раком предстательной железы. В настоящее время проводятся 2 обширных испытания 2-й фазы. Кроме того в начале 2001 г. планируется проведение 2-й фазы испытаний вакцины GVAX® против рака поджелудочной железы и 1-й фазы испытаний вакцины GVAX® против миеломы и лейкемии. В дополнение к проведению клинических испытаний Cell Genesys в настоящее время создает крупномасштабные производственные мощности и более эффективные препараты GVAX® для лечения рака простаты и других раковых образований, обладающие расширенными возможностями применения.

Cell Genesys сосредотачивает свои усилия на разработке и коммерциализации вакцин против рака и препаратов генной терапии, направленных на борьбу с основными угрожающими жизни заболеваниями. Компания проводит 2-ю фазу клинических испытаний вакцины GVAX® против рака простаты, 1-ю и 2-ю фазы испытаний GVAX® вакцины против рака легких и планирует начать в следующем году дополнительные испытания вакцины GVAX® против ра-

ка поджелудочной железы, миеломы и лейкемии. Программы, находящиеся на доклинических стадиях включают средства генной терапии гемофилии, рака, заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезни Паркинсона. Активы компании Cell Genesys помимо генной терапии включают приблизительно 10,5% акций компании Abgenix, Inc. и программу лицензирования технологии активации генов. Дополнительную информацию можно получить на сайте компании [www.cellgenesys.com](http://www.cellgenesys.com).

*Информация о регистрации для клинических испытаний*

Пациенты, желающие получить информацию об участии в испытаниях препаратов вакцины против рака легких GVAX<sup>®</sup> компании Cell Genesys, могут получить эту информацию на сайте компании [www.cellgenesys.com](http://www.cellgenesys.com) или по телефону 650-425-4542.

Утверждения, сделанные в этом документе, за исключением утверждений, имеющих характер исторического факта, включая утверждения о достижениях и сообщения о результатах клинических испытаний препаратов GVAX<sup>®</sup>, а также о других достижениях компании и результатах других клинических

испытаний и доклинических программ, об успешном развитии крупномасштабных производственных мощностей, конкурентоспособности и успехе потенциальных продуктов и методах их применения, о лицензиях и интеллектуальной собственности – являются предварительными заявлениями и зависят от множества неопределенных факторов, что может привести к тому, что фактические результаты будут существенно не соответствовать сделанным утверждениям. Сюда включаются риски, связанные с успехом исследований и программ развития, успехами и результатами клинических испытаний, процессом одобрения, конкурентоспособностью технологий и продуктов, патенты, продолжением сотрудничества с партнерами и другими источниками дополнительного финансирования. Информацию относительно этих и других рисков, которые могут быть связаны с Cell Genesys, можно получить из Ежегодного Сообщения компании Формы 10-K, датированного 30 марта 2000 г., а также из сообщений Cell Genesys Формы 10-Q и 8-K и других сообщений, регистрируемых время от времени Комиссией по ценным бумагам и биржам.

ИНФОРМНАУКА

3 ноября 2000 г.

## РОССИЙСКИЕ УЧЕНЫЕ РАБОТАЮЩИЕ НАД ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ МЕНИНГИТА В, ПОЛУЧИЛИ ПЕРВЫЕ ОБНАДЕЖИВАЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

*Бактериальный менингит не является наиболее распространенной инфекцией, но вызывает очень серьезные осложнения. Бактерия Meningococcus является причиной 90% менингитов. Различные микроорганизмы – пневмококки, вирусы и др. ответственны за остальные 10%.*

Врачи могут бороться с менингитами А и С, используя вакцины против менингококков соответствующих видов. Менингит В является наиболее коварным. Эффективная и безопасная вакцина против менингита В пока еще не существует. Причиной является один из компонентов стенки микробной клетки, полисахарид, который структурно совпадает с молекулой ткани центральной нервной системы человеческого зародыша. Поэтому на Западе традиционная вакцина против менингита В запрещена – считается, что она опасна для развития зародыша.

Исследователи Института биоорганической химии им. Шемякина и Овчинникова РАН решили создать вакцину без бактериальных клеток. Вакцина подобного рода не содержит опасных полисахаридов, так как она является полностью искусственной.

“Мы решили синтезировать наиболее мощный иммунный участок бактериального белка и на его основе создать вакцину, которая защищает против менингита В эффективно и надолго и, если это возможно и против других видов менингита”, – сказала Ольга Вольпина, главный автор исследования и ведущий сотрудник группы синтетических вакцин. “Мы использовали подобный подход для создания вакцин против ящура и клещевого энцефалита”.

Химики синтезировали наиболее важные фрагменты белков мембраны менингита В и на основе их создали вакцину. Вакцину вводили мышам, которых затем инфицировали менингитом В. Исследователи показали, что синтезированные части бактериальной молекулы повышают иммунитет животных. В некоторых случаях уровень защиты был около 100%. В настоящее время после успешных экспериментов на животных исследователи планируют сфокусировать свое внимание на создании вакцины для людей.



## ВАКЦИНУ ОТ ГЕПАТИТА В МОЖНО ВЫРАЩИВАТЬ НА ГРЯДКАХ

Пуцзино, Филлиал института биоорганической химии РАН

*Ученые из Москвы и Пуцзино создали трансгенный табак, который способен синтезировать белок, имитирующий вирус гепатита В. Сейчас исследователи хотят выделить этот белок, чтобы приготовить вакцину от гепатита и испытать ее.*

*Ученые из Лаборатории биотехнологии растений филиала Института биоорганической химии РАН (Пуцзино) совместно с компанией "Комбиотех ЛТД" создали трансгенный табак, который вырабатывает белок, имитирующий вирус гепатита В. Ученые полагают, что если на основе такого безвредного белка-обманки приготовить вакцину и ввести ее в организм человека, то разовьется иммунитет к гепатиту В.*

Чтобы вырастить такой табак, ученые воспользовались методами генетической хирургии: листья табака разрезали на кусочки и встроили в их клетки ген, который отвечает за синтез этого белка (антигена вируса гепатита В). Затем в стерильных условиях из этих кусочков вырастили целые растения табака.

После этого ученые проверили, образуется ли в растениях нужный белок. Оказалось, что действительно образуется, и в основном – в листьях. Более того, молекулы белка в растении правильно собираются в частицы, которые могут выдавать себя за вирус гепатита В и активировать иммунную систему. Сейчас исследователи пытаются выделить из листьев как можно больше этого антигена, чтобы провести необходимые испытания. Если им это удастся, то появится новая технология изготовления вакцины против гепатита В.

Вирусный гепатит В – очень распространенная и опасная инфекция, которая вызывает хронические заболевания печени, включая циррозы и рак. Около 400 млн. человек в мире уже инфицировано этим ви-

русом. В России число заболевших гепатитом В растет очень быстро, и медики определяют ситуацию как чрезвычайную. Эффективных же средств лечения пока нет. Поэтому сегодня лучший способ защититься – вакцинация.

Вакцины делают из ослабленных или убитых вирусов, чтобы ненароком не заразить пациента. Когда такой ослабленный вирус попадает в организм человека, то образуются антитела, то есть формируется иммунитет на эту заразу. И если теперь в организме объявится полноценный возбудитель болезни, то антитела его обезвредят. Однако те вакцины, которые сегодня используют медики, не всегда безопасны и вот почему. Вирусы для вакцин получают из культур клеток животных, и вакцина может быть загрязнена другими животными вирусами. Так, в 1961 г. обнаружили, что культура клеток почки обезьяны, которую раньше использовали в США и СССР для изготовления вакцины против вируса полиомиелита, была заражена вирусом SV40, вызывающим специфические формы рака, и в результате вакцинации заболело около 30 млн. человек.

Вот почему ученые задались целью сделать трансгенные растения, которые станут основой для дешевых и безопасных вакцин. И дело это очень перспективное. Во-первых, "вакцины", изготовленные растениями, не могут быть загрязнены патогенными вирусами животных. Во-вторых, растения легко выращивать в большом количестве, а затраты энергии на их переработку невелики. И, наконец, на основе растений можно создать "съедобные" вакцины, когда для вакцинации достаточно съесть некоторое количество какого-либо трансгенного фрукта или овоща, например, картофеля или банана. ●

# Генная терапия

ASSOCIATED PRESS

26 октября 2000 г.

## ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДАЕТ НАДЕЖДУ БОЛЬНЫМ СИНДРОМОМ ПАРКИНСОНА

ВАШИНГТОН (Агентство АП). В ходе эксперимента по генной терапии удалось избавить обезьян от тяжелых симптомов синдрома Паркинсона, и эксперты считают, что предложенная техника лечения сможет помочь 1,2 млн. американцев, страдающих этим заболеванием.

Вирус, соединенный с геном, отвечающим за продуцирование химического нейромедиатора допамина, был введен в мозг обезьян, у которых посредством химического воздействия был вызван синдром Паркинсона.

Джеффри Х. Кордоуер (Jeffrey H. Cordeiro), один из ученых, проводивших исследование, результаты которого были опубликованы в пятницу в журнале *Science*, заявил, что в результате применения генной терапии у трех обезьян, демонстрировавших тяжелые симптомы синдрома Паркинсона, поврежденные функции были практически полностью восстановлены.

“Мы способны остановить болезнь на ранней стадии и предотвратить ее развитие,” – сказал Кордоуер, директор Исследовательского центра восстановления функций мозга в Rush Presbyterian-St. Luke’s Medical Center в Чикаго.

“Эксперимент продемонстрировал колоссальный защитный эффект,” – говорит доктор Тед М. Доусон (Ted M. Dawson), глава Исследовательского центра синдрома Паркинсона в Медицинском центре Университета Джона Хопкинса. “Это многообещающая методика, но я осторожный оптимист.”

Синдром Паркинсона, от которого страдают приблизительно 1,2 млн. американцев, является прогрессирующим заболеванием, воздействующим на клетки головного мозга, продуцирующие допамин. Недостаток допамина вызывает классические симптомы синдрома Паркинсона: дрожание конечностей, нарушения движений, сбивающаяся походка, нарушение речевых функций и потеря ориентации. Причина заболевания неизвестна и лекарств для него в настоящее время не существует.

До того, как генную терапию можно будет испы-

тывать на людях, необходимо решить все вопросы безопасности, сказал Доусон.

Доктор Mark H. Tuszynski, глава исследовательского центра заболеваний мозга в Калифорнийском Университете в Сан-Диего, считает, что эксперимент на обезьянах “очарователен” и позволяет надеяться на создание “очень привлекательного терапевтического метода.”

Он сказал, однако, что не известно, являются ли клетки мозга, на которые воздействует химически индуцированный синдром Паркинсона у обезьян, точным аналогом тех клеток, на которые воздействует синдром Паркинсона человека.

По словам Кордоуера, в настоящее время на обезьянах проводится отдельное испытание на безопасность. Это испытание будет продолжаться еще приблизительно шесть месяцев, и когда оно закончится в Управление по контролю за продуктами и лекарствами будет подана заявка на проведение клинических испытаний на людях.

Если все пройдет гладко, сказал Кордоуер, испытания генной терапии на людях начнутся через 3–5 лет.

В ходе экспериментов, исследователи Патрик Айбишер (Patrick Aebischer) и Николь Деглон (Nicole Deglon) из Медицинской Школы при Университете Лозанны в Швейцарии модифицировали вирус, включив в него человеческий ген химического соединения, называемого нейротрофическим фактором глиального происхождения (glial-derived neurotrophic factor), GDNF. Этот химический агент стимулирует синтез допамина. Кроме того вирус был изменен таким образом, чтобы он не мог стать источником инфекции.

Измененный вирус был затем введен в мозг старых обезьян. Вскрытие трупов позже показало, что в результате введения гена клетки мозга снова начали продуцировать допамин и процесс дегградации клеток остановился.

Фактически, говорит Кордоуер, ген GDNF “омолодил” часть поврежденной мозговой ткани, увеличив, в том числе, синтез допамина.

Кордоуер рассказал, что исследователи вводили группе макак-резус препарат МРТР, вызывающий симптомы синдрома Паркинсона у обезьян и у людей. У десяти обезьян было замечено нарушение движений и другие симптомы заболевания.

Затем пяти обезьянам ввели в мозг препарат GDNF. Пяти другим вводили препарат плацебо. После введения препарата одна обезьяна в каждой группе умерла по неизвестным причинам.

Из четырех оставшихся обезьян в группе, подвергавшейся генной терапии, три полностью избавились от симптомов синдрома Паркинсона. Четыре обезьяны из контрольной группы продолжили демонстрировать симптомы и стали "тяжелыми инвалидами," – сказал Кордоуер.

По его словам, благоприятный эффект длился по крайней мере в течение восьми месяцев. Затем обезьяны были убиты с целью детального исследования их мозга.

Анализ показал, что у обезьян, получавших препарат, синтезирующие допамин клетки были защищены и уровень содержания допамина повысился. Клетки мозга обезьян из контрольной группы демонстрировали признаки вырождения, сказал исследователь.

Эксперты говорят, что среди американцев, страдающих синдромом Паркинсона, только 15% диагнозов ставится в возрасте до 50 лет. Приблизительно 1 из каждых 100 человек в возрасте старше 60 страдает этим заболеванием. ●

РАДИО "ЭХО МОСКВЫ", Гранит науки  
31 октября 2000 г.

## ЭКСПЕРИМЕНТЫ ПО ГЕННОЙ ТЕРАПИИ, ПРОВЕДЕННЫЕ НА ОБЕЗЬЯНАХ, ДЕМОНСТРИРУЮТ ОСЛАБЛЕНИЕ СИМПТОМОВ ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Марина Аствацатурян*

У микрофона Марина Аствацатурян! Идея генной терапии вообще – это восполнение в нездоровом организме недостатка или отсутствия вещества, необходимого для нормальной жизни. В случае медленно развивающейся, но пока что неизлечимой болезни Паркинсона таким веществом является дофамин, который обеспечивает связь между клетками головного мозга (в норме он вырабатывается в участке под названием *substantia nigra*). При дефиците дофамина нефункционирующие клетки отмирают, а человек становится медлительным, с дрожжащими конечностями, испытывает трудности с речью, теряет равновесие, со временем его организм становится и вовсе неподвижным. Подобное состояние с помощью химического вещества, которое блокирует дофамин, у обезьян смоделировали исследователи из Медицинского Центра Святого Луки в Чикаго. А швейцарские ученые из Университета Лозанны сделали генно-инженерную конструкцию из некоего обезвреженного вируса и гена, ответственного за продукцию фактора, который стимулирует выработку самого дофамина. Эта химера вносилась в мозг подопытных животных с симптомами болезни Паркинсона и, как сказал в интервью агентству Ассошиэйтед-пресс руководитель исследования Джеффри Кордоуер (Jeffrey H. Kordower) из Чикаго, он же первый автор только что опубликованной в журнале *Science* (Ост. 27, 2000) статьи, у трех из восьми 25-летних модельных обезьян в результате 6 инъекций произош-

ли значительные изменения к лучшему.

Кроме заметного невооруженным глазом восстановления двигательных функций у прошедших трехмесячную генную терапию животных обнаружили и положительные сдвиги в головном мозгу, что показало томографическое обследование – приостановились нейродегенеративные процессы и действительно увеличилась продукция дофамина почти что до уровня молодых здоровых обезьян одной из контрольных групп. Руководитель исследовательского нейробиологического центра в Калифорнийском Университете Сан-Диего доктор Марк Тушинский (Mark H. Tuszynski) оценил эксперимент на обезьянах как чрезвычайно впечатляющий, а главное, сказал ученый: "Он открывает путь к очень привлекательной терапии". Однако этот же эксперт отметил, что симптомы болезни, вызванные у животных химическим путем, возможно, не отражают в точности ту болезнь, которая развивается у человека. Проведший эксперимент на обезьянах доктор Кордоуер намерен предпринять отдельное исследование, посвященное безопасности примененного им подхода, и если за ближайшие 6 месяцев будут получены положительные результаты, то метод генной терапии болезни Паркинсона с помощью швейцарской химерной молекулы будет представлен на суд специалистов Администрации по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA). Клинические испытания могут начаться через 5 лет.

## БЕЛОК РАКОВОЙ КЛЕТКИ МОЖЕТ СТАТЬ СРЕДСТВОМ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Элизабет Трэйси

НЬЮ-ЙОРК (Reuters Health). По результатам исследований клеток, выращиваемых в лабораторных условиях, особенности, обнаруженные у раковых клеток головы и шеи, могут сделать их более восприимчивыми к генной терапии по сравнению с обычными клетками.

Согласно отчету ученых Университета Северной Каролины, опубликованному 20 ноября в "Human Gene Therapy", белок hCAR, находящийся на поверхности раковых клеток головы и шеи, облегчает лечение раковых заболеваний с помощью генной терапии. Этот маркер используется определенными типами вирусов, например аденовирусом, для заражения клеток. В обычных клетках также присутствует белок hCAR, но по мере созревания они его теряют, поэтому эти клетки не так восприимчивы к вирусной инфекции.

В экспериментальном лечении с помощью генной терапии часто используется аденовирус (относительно безвредный вирус, который вызывает респираторные инфекции) для перенесения гена внутрь клетки. Чем легче заразить клетки вирусом, тем вероятнее генная терапия добьется успеха, по крайней мере теоретически.

"Мы коррелируем способность клеток инфициро-

ваться аденовирусом с экспрессией hCAR," – сообщил агентству Reuters Health доктор Рэймонд Джей Пиклз из Медицинской школы Chapel Hill Университета Северной Каролины. Пиклз и его коллеги изучали обычные и раковые клетки, используя специальные методы, позволяющие клеткам расти слоями, как это происходит в теле человека. Исследователи были особенно заинтересованы в изучении эпителия дыхательного тракта, слоев клеток, выстилающих рот и горло.

"Клетки в нижнем слое нормального эпителия все еще имеют рецептор, но по мере их деления и роста, они его теряют. Раковые же клетки сохраняют hCAR, даже когда они нагромождены друг на друга," – объяснил Пиклз.

Согласно Пиклзу, hCAR, обнаруженный в раковых клетках, может использоваться при лечении генной терапией. Ученые также обнаружили hCAR-рецептор в предраковых клетках, которые растут аномально, но еще не являются злокачественными.

"Мы считаем, что в будущем мы сможем лечить и предраковые образования," – сказал Пиклз. Согласно исследователям терапия подобного рода помогла бы снизить высокий уровень смертности от рака головы и шеи. ●

## В XXI ВЕКЕ ГЛАВНЫМ "ПОСТАВЩИКОМ" ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА СТАНЕТ СВИНЬЯ, СЧИТАЮТ РОССИЙСКИЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИ

Корр. ИТАР-ТАСС Анна Баженова

В XXI веке главным "поставщиком" донорских органов для человека станет свинья. Такой точки зрения придерживается директор НИИ трансплантологии и искусственных органов Валерий Шумаков. Однако, как рассказал сегодня ученый на пресс-конференции в Москве, далеко не каждая "хрюшка" удостоится такой чести.

"Свои надежды," – продолжал он, – "специалисты возлагают на так называемых трансгенных свиней. Таких животных можно получать путем генной

инженерии, когда человеческие гены вводятся в свиной эмбрион. Органы, полученные от такой свиньи, человеческая иммунная система не отвергает".

"Кроме того," – пояснил Валерий Шумаков, – "традиционные лабораторные животные – обезьяны – зачастую являются носителями вирусов, которые могут стать смертельными для человека". "В частности," – напомнил он, – "существует версия о том, что вирус СПИДа попал к людям именно после пересадки в 60-е годы сердца обезьяны человеку". ●

© 2000, Центр “Биоинженерия” РАН, Издательская лицензия: серия ЛР № 040915 от 1 сентября 1998 г.

Дайджест подготовили сотрудники Центра “Биоинженерия” РАН:  
научный редактор – проф. Скрябин К.Г.,  
подбор материала – Матяш Л.Ф., Мельникова М.В., Степанова О.Д.,  
перевод с англ. – Боровский А.Н., Матяш Л.Ф., Козлова Е.М.,  
верстка и печать – художники-дизайнеры Скрябин Н.К., Зубко А.А.,  
техн. редактор – Лебединская Е.В.

Москва, просп. 60-летия Октября, д. 7, корп. 1  
тел. 135-12-29, факс 135-05-71  
e-mail: matyash@biengi.ac.ru