

Сезар Мильштейн: бороться и искаешь, найти и не сдаваться

Как известно, иммунная система человека отвечает на внедрение чужеродных молекул образованием антител. Каждый антиген стимулирует формирование специфического антитела, способного связываться с ним и разрушать чужеродный агент. Этот принцип лежит в основе изготовления различных вакцин. Долгое время антитела выделяли из крови животных, предварительно подвергавшихся воздействию определенного антигена, однако конечный продукт получался недостаточно чистым и содержал другие антитела. Многие ученые пытались решить эту проблему, но только в 1970-х гг. Сезару Мильштейну и Георгу Келлеру удалось разработать методику получения моноклональных антител, за которую они были удостоены Нобелевской премии.

Сезар Мильштейн родился в г. Баия-Бланке (Аргентина) в семье Лазаря Мильштейна и Максими Вапнярской, выходцев из городка Шишковцы Подольской губернии. Он был вторым из трех сыновей и не мог надеяться на получение среднего, а тем более высшего образования, однако уже в 1939 г. поступил в Коллегию Насиональ в г. Баия-Бланке, а с 1945 г. стал посещать лекции в Университете Буэнос-Айреса с целью изучения точных наук. По словам Сезара, он не был прилежным учеником, но активное участие в студенческой и политической жизни помогло ему получить должность клинического ассистента в лабораториях Либешуца; он занимал этот пост до 1956 г. Защитив в 1952 г. кандидатскую диссертацию по химии в Университете Буэнос-Айреса, Мильштейн решил работать над докторской диссертацией по биохимии и поступил в аспирантуру Института биологической химии при Университете Буэнос-Айреса.

Докторская диссертация С. Мильштейна была посвящена превращению фермента альдегиддегидрогеназы, одного из ферментов алкоголя, катализирующего реакцию окисления этилового спирта до ацетальдегида и воды. За эту работу Мильштейн был удостоен гранта Британского совета, что дало ему возможность работать в лаборатории Сенгера. Под руководством ученого Мильштейн выполнил ряд исследований, посвященных изучению активных центров ферментов. В 1960 г., после получения степени доктора философии, он вошел в состав медицинского исследовательского совета отдела биохимии Кембриджского университета (Великобритания), но уже через год ученый вернулся в Аргентину, чтобы возглавить новый отдел молекулярной биологии Национального института микробиологии в г. Буэнос-Айресе. Вскоре после возвращения С. Мильштейна в стране произошел военный переворот, в результате из института были уволены многие сотрудники, в том числе директор Игнасио Пироски. В знак протеста против реорганизации С. Мильштейн и несколько других молодых сотрудников подали заявления об уходе, и ученый вернулся в Кембридж в лабораторию Сенгера.

По предложению своего руководителя Мильштейн переключился с изучения ферментов на исследование антител — белков, вырабатываемых иммунной системой для связывания и инактивации чужеродных веществ (антигенов). В 1930-х гг. Карл Ландштейнер открыл, что в организме животных могут вырабатываться тысячи различных видов антител, каждый из которых предназначен для противодействия определенным антигенам; все антитела сходны по своему химическому строению. Сенгер возлагал большие надежды на Мильштейна, поскольку считал, что он может использовать энзимологические методы для изучения аминокислот в активных центрах различных антител. «Идея заключалась в том, чтобы установить, отличается ли последовательность аминокислот в двух разных антителах, и, если это так, выяснить, в чем заключаются эти отличия», — писал Сезар Мильштейн, однако, несмотря на все усилия, этот эксперимент оказался безрезультатным.

Основная трудность, с которой столкнулся С. Мильштейн, заключалась в невозможности выделить только два антитела. В течение нескольких лет ученый в содружестве с коллегами проводил аминокислотный анализ различных миеломных белков, но из-за отсутствия значимых результатов сосредоточил научный поиск на изучении дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК) антител, что позволило сделать несколько ценных выводов относительно строения антител и их генов.

В начале 1970-х гг. С. Мильштейн и его коллеги занимались поисками признаков мутаций миеломных клеток, выращенных в лабораторных условиях, однако попытки были безуспешны: идентифицировать мутировавшую клетку было чрезвычайно тяжело. Клетки миеломы, которые исследовали ученые, действительно вырабатывали антитела, однако с точностью определить антигены, с которыми эти антитела взаимодействовали, было невозможно. Первостепенным представлялось обнаружение антигена, а уже потом — клеток, синтезирующих соответствующие антитела. Распознать мутированные клетки можно было бы по утрате способности к связыванию антигенов.

Для решения этой проблемы Сезар Мильштейн начал сотрудничество с Георгом Келлером, который защитил докторскую диссертацию и приехал из Швейцарии в Кембридж для проведения

научных исследований. Ученые использовали метод, разработанный одним из сотрудников, который обнаружил, что можно достичь слияния клеток двух различных клеточных линий, в результате чего образуется гибрид. Г. Келер провел иммунизацию мыши определенным антигеном, затем выделил вырабатывающие антитела плазматические клетки и соединил их с опухолевыми клетками. В результате возникла гибридная миелома, или гибридома, которая обладала способностью к синтезу антител, как ее нормальная предшественница, и постоянному росту, свойственному опухоли. При правильно выполненной манипуляции гибридомы могут быть выделены в виде клонов, которые образовались в результате единичного слияния клеток. Их продуктами являются единичные моноклональные антитела.

Мильштейн и Келер презентовали методику производства моноклональных антител. Вскоре стало ясно, что перспективы использования метода выйдут далеко за пределы проблемы возникновения мутаций в клетках, вырабатывающих антитела. Появилась возможность получать моноклональные антитела, обеспечивающие прогнозируемые, специфические и стандартизированные реакции с любыми антигенами. Постепенно Мильштейн усовершенствовал свою методику получения моноклональных антител, а затем вернулся к реализации первоначальных замыслов по изучению генетических основ разнообразия антител и изменению иммунных реакций при продолжительном действии антигена. Уже к началу 1980-х гг. он открыл достаточно широкое производство моноклональных антител для диагностических целей, начал разрабатывать основанные на гибридоме вакцины и противоопухолевые терапевтические средства. Поскольку специфические моноклональные антитела можно вырабатывать к любому веществу, сегодня они широко используются специалистами в области молекулярной биологии для изучения различных явлений — от структуры ферментов до деятельности нервной системы. Большое значение имеет группа моноклональных антител, взаимодействующих только с опухолевыми клетками. Эти антитела можно использовать при необходимости прицельного токсического воздействия на опухоль, не затрагивая при этом здоровые ткани. Моноклональные антитела использовались для лечения лейкозов и различных инфекционных заболеваний, таких как гепатит В и стрептококковые инфекции, они также играют важную роль в выявлении синдрома приобретенного иммунодефицита. К другим возможным областям их применения относятся усовершенствование способов типирования тканей, лечение аллергии и таких коллагенозов, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

За это открытие в 1984 г. С. Мильштейн, Г. Келер и Н. Эрне получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины. Во время награждения Мильштейн заявил, что разработанная им и его коллегами гибридомная методика «была побочным продуктом основного исследования; успех ее практического использования явился в значительной степени результатом неожиданных и непредсказуемых возможностей данного метода». Этот пример может служить еще одним подтверждением огромного практического значения финансирования теоретических исследований, которые поначалу кажутся не представляющими интереса с коммерческой точки зрения и не имеющими отношения к непосредственным задачам медицины.

С 1983 г. и до конца жизни Сезар Мильштейн руководил отделом химии белков и нуклеиновых кислот лаборатории. Умер ученый 24 марта 2002 г.

Среди наград Сезара Мильштейна — премия Вольфа по медицине Израильского фонда Вольфа (1980), премия Луизы Гросс-Хорвиц Колумбийского университета (1980), международная награда Гарднеровского фонда (1981), Королевская медаль Лондонского королевского общества (1982), премия Альберта Ласкера за фундаментальные медицинские исследования (1984), медаль Дейла Лондонского эндокринологического общества (1984).

За научные изыскания С. Мильштейн был избран членом Европейской организации молекулярной биологии Лондонского королевского общества, Американской национальной академии наук, Американской академии наук и искусств, Королевского колледжа врачей при Лондонском университете.

Подготовила Анастасия Лазаренко

НОВОСТИ

Найден новый способ ранней диагностики рака яичников

Новаторские биофотонные технологии, разработанные в Северозападном университете (США), являются первым скрининговым методом для обнаружения рака яичников (РЯ) путем исследования легкодоступных тканей шейки матки. Используя частичную волновую спектроскопическую (ЧВС) микроскопию, ученые определили диагностические изменения в клетках, взятых из шейки матки у пациенток с РЯ, в то время как под обычным микроскопом эти клетки выглядели нормальными. Результаты имеют потенциал для разработки минимально инвазивного метода диагностики данного заболевания. Ранее ученые из этого университета уже публиковали исследования, посвященные диагностике рака поджелудочной железы, толстого кишечника и легких с использованием клеток соседних органов. Данные нового исследования были опубликованы в International Journal of Cancer.

ЧВС-технология использует рассеивание света для изучения структуры клеток на нанометровом уровне, благодаря чему возможно определить глубокие изменения, являющиеся самыми ранними признаками канцерогенеза. Эти изменения могут определяться в клетках, удаленных от пораженного органа, либо даже до формирования опухоли.

Показано, что клетки органов, соседствующих с пораженным раком органом, демонстрируют характерные изменения на нанометровом уровне. ЧВС-микроскопия может выявлять клеточные включения размером около 20 нанометров, обнаруживая различия, не видимые при обычной микроскопии.

«Изменения, которые мы видели в клетках, были идентичными независимо от исследуемого органа, — сообщил соавтор исследования Вадим Бэкмен. — Мы выявили универсальную клеточную физиологию, которая помогает диагностировать сложные для диагностики виды рака на раннем этапе».

Совершенствование диагностики опухолей почки

Американским ученым удалось добиться повышенной точности диагностики злокачественных опухолей почки с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) благодаря изменениям в методе исследования. Новый подход облегчил дифференциальную диагностику разных форм рака. Как известно, наиболее точную информацию об опухоли обеспечивает гистологическое исследование. Ученые из Massachusetts General Hospital (г. Бостон, США) создали метод, который позволяет с высокой точностью определять наличие у большого светлоклеточного рака почки — наиболее агрессивной формы, склонной к быстрому метастазированию. Дополнив традиционную МРТ методику с использованием химического сдвига, ученые получили возможность визуализации жировой ткани. Клетки светлоклеточной карциномы в отличие от клеток других форм рака почки всегда содержат микроскопические включения жира, которые после использования химического сдвига стали отчетливо фиксироваться на томограммах. Во время клинических испытаний этого метода с участием 156 больных с установленным диагнозом светлоклеточной карциномы почки использование МРТ с химическим сдвигом показало точность 83%.

«Внедрение этого метода в клиническую практику позволит врачам не терять драгоценное время и начать планирование стратегии лечения намного раньше, чем сейчас», — комментирует результаты исследования один из его авторов, профессор Азаде Элми.