

УДК 615.37
ББК 52.54
Г75

The Breakthrough: Immunotherapy and the Race to Cure Cancer
by Charles Graeber

Copyright © Charles Graeber, 2018

«This edition published by arrangement with Writers House LLC and Synopsis Literary Agency.»

В оформлении переплета использована иллюстрация:

LuckyStep / Shutterstock.com

Используется по лицензии от Shutterstock.com

Во внутреннем оформлении использованы иллюстрации:
one line man, Gondex, DODOMO, Singleline, RR Works / Shutterstock.com

Используется по лицензии от Shutterstock.com

Гребер, Чарльз.

Г75

Открытие : новейшие достижения в иммунотерапии для борьбы с новообразованиями и другими серьезными заболеваниями / Чарльз Гребер ; [перевод с английского А. В. Захарова]. — Москва : БОМБОРА, 2020. — 352 с. : ил. — (Открытия века: новейшие исследования человеческого организма во благо здоровья).

ISBN 978-5-04-104477-0

Иммунотерапия — одно из самых новых, перспективных направлений, улучшающих качество жизни больных с серьезными заболеваниями. Почему же адепты медикаментозной терапии подвергают сомнениям ее эффективность, несмотря на явные успехи? Действительно, неужели организм может исцелить себя сам от рака, деменции или рассеянного склероза? А если может, то почему не делает? Эта книга отправит вас в увлекательное путешествие по миру медицинских открытий. Вместе с пациентами и учеными-первопроходцами вы узнаете, как работает наш иммунитет, что поможет его активизировать и почему так страшна гиперактивная иммунная система. Настоящие детективные истории с примесью триллера и иногда, научной фантастики — так можно оценить путь врачей, которые на протяжении своей жизни пытались расшифровать загадки, поставленные перед людьми таким знакомым и таким невероятно сложным человеческим организмом. В основу книги положены открытия, за которые была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине в 2018 году.

УДК 615.37
ББК 52.54

ISBN 978-5-04-104477-0

© Захаров А., перевод на русский язык, 2020
© Оформление. ООО «Издательство «Эксмо», 2020

*Посвящается Дайенн Уотербери Гребер
Моей матери и нашей выжившей*

Содержание

Предисловие.....	7
Введение.....	9
Глава первая: Пациент 101006 JDS	15
Глава вторая: Простая идея.....	45
Глава третья: Проблески во тьме	71
Глава четвертая: Эврика, штат Техас.....	107
Глава пятая: Три «Е».....	127
Глава шестая: Не искушайте судьбу	161
Глава седьмая: Химера.....	193
Глава восьмая: После золотой лихорадки	209
Глава девятая: Пришло время.....	215
Благодарности.....	226
Приложение А: Типы иммунотерапии: применяемые сейчас и перспективные	230
Приложение Б: Прорыв: краткое изложение	236
Приложение В: Краткая эпизодическая история заболеваний, цивилизации и борьбы за иммунитет.....	242
Список литературы для дальнейшего чтения.....	255
Примечания	256
Предметный указатель.....	335

Предисловие

*Мне казалось тогда и кажется сейчас, что некоторые
подобные встроенные иммунологические механизмы
должны существовать для естественной защиты
от рака и у людей.*

— Льюис Томас, 1982

Рак — живой. Это нормальная клетка, которая мутировала и изменилась, и она продолжает меняться внутри тела.

К сожалению, лекарства от рака не мутируют и не меняются.

Лекарство может какое-то время отравлять или морить голодом опухоль, но выжившие раковые клетки все равно будут и дальше мутировать. Достаточно всего одной. Лекарство танцует с раком, но рак рано или поздно отказывается танцевать дальше.

Соответственно, подобные лекарства вряд ли когда-нибудь по настоящему излечат рак.

Но у нас в телах живут убийцы, разведчики и солдаты, динамичная сеть клеток, которые более подвижны, чем любой рак. Это наша иммунная система, живая защита, древняя, как сама жизнь.

Эта система мутирует. Адаптируется. Учится, помнит и борется с изобретательной болезнью на каждом шагу.

Это наш лучший инструмент для лечения рака.

И мы наконец-то узнали, как выпустить его на свободу.

Это прорыв.

Введение

*Хороший врач лечит болезнь;
великий врач лечит пациента, который болеет.*

— СЭР Уильям Ослер, 1849–1919

До самого последнего времени у нас было три главных метода лечения рака. Хирургические операции известны уже не менее трех тысяч лет. В 1896 году к ним присоединилась радиационная терапия¹. Затем, в 1946 году, после исследований, посвященных химической войне, выяснилось, что производная от горчичного газа убивает раковые клетки. Эти яды легли в основу химиотерапии.

Эта техника «режь, жги, трави», по современным оценкам, способна излечить рак примерно у половины людей, у которых он развивается. И это замечательно — настоящее достижение медицины. Но что делать другой половине онкологических пациентов? В прошлом [2018] году в одних только Соединенных Штатах Америки от рака умерли почти шестьсот тысяч человек.

Сражение никогда не было честным. Мы выставляли простые лекарства против креативных, мутирующих версий наших собственных клеток, пытались убить плохие клетки, при этом пощадив хорошие, и от этого ужасно себя чувствовали. И занимались мы этим довольно долго.

Но теперь мы применяем новый, совершенно иной подход — тот, который воздействует не непосредственно на рак, а на иммунную систему.



Наша иммунная система за 500 миллионов лет развилась в персонализированную, эффективную естественную систему защиты от болезней. Это сложная биологическая система с простой, на первый взгляд, задачей: найти и уничтожить все, чего не должно быть в нашем теле. Клетки иммунной системы постоянно патрулируют организм, сотни миллионов их циркулируют по телу, проникая в органы, выискивая и уничтожая незваных гостей, которые вызывают у нас болезни, и клетки самого организма, которые инфицированы, мутировали или дефективны, например раковые.

Возникает логичный вопрос: почему иммунная система уже сейчас не сражается с раком?

Ответ: она сражается, точнее, пытается. Но рак пользуется разнообразными уловками, чтобы скрыться от иммунной системы, отключить нашу защиту и избежать драки. У нас нет шансов, если мы не изменим правила.

Раковая иммунотерапия — это подход, который разоблачает уловки, снимает маску с рака и возобновляет сражение. Она фундаментально отличается от других наших подходов к раку, потому что вообще никак не воздействует на рак напрямую. Вместо этого она выпускает на свободу клетки-убийцы нашей естественной иммунной системы и помогает им выполнять работу, для которой они предназначены.



Рак — это мы. Ошибка рано или поздно срабатывает. Клетки в организме регулярно выходят из-под контроля, их хромосомы повреждаются частичками солнечного света или токсинами, мутируют из-за вирусов или генетики, возраста или просто по чистой случайности. Большинство этих мутаций смертельно для клеток, но немалым все же удается выживать и делиться.

В 99,9999 процента случаев иммунная система успешно распознает эти мутировавшие клетки и убивает их. Проблема как раз в тех самых клетках из 0,0001 процента, которые иммунная система не распознает как врагов и не убивает. И в конце концов эти 0,0001 процента убивают нас².



Рак не такой, как все. Он не заявляет о себе как грипп или любая другая болезнь или даже заноза. Он вообще не поднимает никакой тревоги в «доме»-организме, не вызывает иммунной реакции и не дает симптомов иммунного сражения: ни температуры, ни воспаления, ни увеличенных лимфоузлов, даже насморка. Вместо этого опухоль обнаруживают неожиданно, словно незваного гостя, который рос и распространялся, иногда годами. И зачастую что-то делать уже слишком поздно.

Для многих исследователей рака это кажущееся отсутствие иммунной реакции на рак означало, что попытки *помочь* иммунной системе бороться с раком бесполезны — помогать просто нечему. Они считали, что раковые клетки слишком мало отличаются от наших собственных, чтобы считаться «чужими». Сама идея иммунотерапии рака, казалось, содержала в себе фундаментальный изъян.

Но в течение всей истории врачи отмечали редкие случаи, когда у пациентов рак проходил словно сам собой. В донаучную эпоху эти «спонтанные ремиссии» считались волшебством или чудом; на самом же деле это работа пробудившейся иммунной системы. Более ста лет ученые безуспешно пытались повторить эти чудеса с помощью медицины — разработать прививку или вызвать иммунную реакцию на рак, такую же, как на другие когда-то смертельно опасные заболевания вроде полиомиелита, оспы или гриппа. Появлялись проблески надежды, но не надежные методы лечения. К 2000 году онкологам-иммунологам удалось вылечить рак у сотен мышей, но им не удавалось повторить эти же результаты на людях. Большинство ученых считали, что этого не произойдет никогда.

Все изменилось — радикально и совсем недавно. Даже для самих врачей эта перемена оставалась невидимой, пока не появилась прямо на пороге. Один из лучших современных авторов, пишущих на тему рака, доктор Сиддхартха Мукерджи, даже не упоминает иммунотерапию рака в своей замечательной в целом книге «Царь всех болезней. Биография рака», получившей

Пуллитцеровскую премию. Эта книга была издана в 2010 году, всего за пять месяцев до того, как FDA одобрило первое иммунотерапевтическое противораковое средство нового поколения.

Этот первый класс противораковых иммунотерапевтических средств называли «ингибиторами контрольных точек». Они возникли после революционного открытия конкретных уловов, или «контрольных точек», которыми рак пользуется, словно секретным рукопожатием, говоря иммунной системе: *я свой, не трогай меня*. Новые лекарства ингибировали эти контрольные точки и блокировали «рукопожатия» рака. А их изобретатели выиграли Нобелевскую премию по медицине.

В декабре 2015 года второй из этих ингибиторов контрольных точек³ был использован, чтобы запустить иммунную реакцию у бывшего президента США Джимми Картера. Агрессивный рак распространился по его организму, и считалось, что он не выживет, но его иммунные клетки изгнали рак из печени и мозга. Новости о чудесном выздоровлении 91-летнего президента⁴ удивили всех, в том числе и самого Картера. Для многих «это лекарство Джимми Картера» стало первой и единственной вещью, которую они слышали об иммунотерапии рака.

Но прорыв — это не один конкретный метод лечения или лекарство; это серия научных открытий, которые расширили наше понимание самих себя и этой болезни и изменили само определение возможного. Он изменил варианты и исходы для онкобольных и открыл дверь в богатую, неизведанную область медицинского и научного исследования.

Эти открытия стали обоснованием для подхода к борьбе с раком, концептуально отличающегося от традиционных вариантов «режь, жги или травы», подхода, который лечит пациента, а не болезнь. Впервые с начала нашей старой как мир войны с раком мы поняли, с чем сражаемся, как именно рак жульничает и как мы наконец-то сможем победить. Кое-кто говорит, что для нашего поколения это событие такой же важности, как полет на Луну. Даже онкологи, весьма осторожные товарищи, стали употреблять слово на букву «и»: *излечение*.

Шумиха может быть опасной, а ложные надежды — жестокими. Люди естественным образом склонны возлагать на любую новую науку слишком большие надежды, особенно на ту, которая обещает победить болезнь, тем или иным образом затронувшую каждого. Тем не менее мы здесь говорим не о распиаренных теориях или чудесных средствах, о которых неизвестно ничего, кроме свидетельств пациентов, а о реально работающих лекарствах, действенность которых подкреплена солидными данными. Иммуноterapia из мечты превратилась в науку.

Сейчас иммунотерапевтических средств есть лишь горстка. Менее половины всех онкологических пациентов реагируют на эти средства. У многих из тех, кому лекарства помогают, реакция значительная: ремиссии дарят им не просто лишние недели или месяцы, а целые жизни. Подобные преобразующие, надежные реакции — это уникальная черта онкологического иммунотерапевтического подхода, и отчасти именно они делают его таким привлекательным для пациентов, но важно отметить, что это вовсе не гарантия какого-либо конкретного исхода для конкретного пациента. Нам все еще предстоит много работы, чтобы расширить круг тех, кому лекарство помогает, и по-настоящему найти способ *вылечить* рак. Но дверь уже открыта, а мы только начали.

Несколько иммунотерапевтов, у которых я брал интервью, сравнивают открытие первых иммунотерапевтических противоопухолевых препаратов с открытием пенициллина⁵. Как лекарство пенициллин тут же снизил заболеваемость инфекциями, излечил несколько бактериальных болезней и спас миллионы жизней. Но как научный прорыв он дал новое определение возможному и открыл плодотворные новые территории для поколений ученых-фармацевтов. Почти через сто лет после открытия этого простого лекарства антибиотики превратились в целый класс лекарственных средств, оказавший настолько огромное влияние на весь мир, что мы, по сути, принимаем их как должное. Невидимые ужасы, терзавшие и отравлявшие человечество тысячелетиями, теперь можно вылечить, просто купив таблетку в ближайшей аптеке.

Открытие того, как рак обманывает иммунную систему и прячется от нее, стало «пенициллиновым моментом» для иммуно-

терапии. Одобрение первого ингибитора контрольных точек, который регулярно и значительно изменяет исход заболеваний у онкобольных, изменило направление научных исканий. Сейчас началась настоящая «золотая лихорадка» исследований, инвестиций и разработки лекарств. Прошло всего семь лет после одобрения первого, единственного тогда ингибитора контрольных точек; по последним данным, 940 «новых» противораковых иммунотерапевтических средств тестируется в рамках 3042 клинических испытаний с участием более чем полумиллиона пациентов, а еще 1064 новых средства проходят доклиническую фазу в лабораториях. Но даже эти цифры меркнут по сравнению с количеством испытаний, где проверяется синергетическая эффективность иммунотерапевтических сочетаний. Исследования продвигаются так быстро, что у нескольких производителей лекарств в очереди на клинические испытания стоят сразу несколько поколений средств, словно самолеты, ожидающие разрешения на вылет из «Ла-Гуардии», требуя от FDA внести их в новые категории «быстрого одобрения» и «прорыва», чтобы они как можно скорее добрались до онкобольных, у которых нет времени ждать. Большие достижения в онкологии обычно случаются с интервалом около пятидесяти лет; иммунотерапия рака уже буквально за одну ночь проскочила целое поколение. Описывая то, что ждет нас дальше, многие ученые улыбаются и используют слова типа «цунами» или «прилив». Такая скорость прогресса — большая редкость в истории современной медицины и беспрецедентна в истории борьбы с раком. У нас появилась возможность фундаментально изменить наши отношения с болезнью, которая слишком долго играла в жизни определяющую роль.

Это история гениев, скептиков и истинно верующих, и особенно пациентов, которые провели всю жизнь, и многих других, которые расстались с жизнью, помогая улучшить и проверить эту новую, полную надежды науку. Это путешествие расскажет вам, где мы сейчас, как сюда попали и что нас ждет дальше впереди, словами тех, кто пережил его сам, и тех людей, благодаря которым оно вообще стало возможным.



Глава первая

Пациент 101006 JDS

Научные теории... начинаются как воображаемые конструкции. Они начинаются, если угодно, как рассказы, и предназначение критики и исправлений в научном мышлении состоит именно в том, чтобы узнать, о реальной ли жизни повествуют эти истории.

— ПИТЕР МЕДАВАР, *PLUTO'S REPUBLIC*

История Джеффа Шварца начинается в 2011 году, когда ученые узнали некоторые «секретные рукопожатия», с помощью которых рак обманывает наших защитников — иммунные клетки. Новые лекарства блокировали эти «рукопожатия» и запускали защитные механизмы в крови. Эти лекарства были доступны на клинических испытаниях, но знали о них не все.

Многие онкологи не знали о новых разработках, которые могли спасти жизни их пациентам. Другие отказывались верить, что подобный прорыв вообще возможен. Этот отказ лишил их пациентов возможности попробовать его. Иногда такое происходит и сейчас. Именно поэтому Джефф Шварц решил рассказать свою историю.



Джефф Шварц знает, что ему очень повезло. Его отец умер от рака легких в девяностых после все более уродливых попыток побороть болезнь — с помощью обычного протокола «режь, травы, жги»,

операции, химиотерапии и радиотерапии. Незадолго до весны 2011 года у Джеффа тоже диагностировали рак почки четвертой стадии.

Так что Джефф считает себя очень удачливым, или благословленным, или... на самом деле здесь важны не громкие эпитеты, понимаете? Дело не в том, что у него было какое-то влияние, или особые знания, или еще что-то такое. Джефф отличался от сотен тысяч людей, умиравших в то же время от той же болезни, только тем, что жил в Калифорнии и в нужное время зашел в нужную дверь. Это изменило все, что Джефф думает о жизни. Теперь он надеется, что его историю прочитают другие, чтобы им не пришлось быть удачливыми.

Я встретился с Джеффом в его номере на сорок третьем этаже гостиницы в центре Манхэттена. Джефф похож на слегка более байкерскую версию Билли Джоэла после алкоголизма и после

Кристи Бринкли. Он был одет в джинсы и синюю рубашку Izod, под которой скрывались жесткие края титановой клетки, которая не давала его позвоночнику обвалиться. Хирурги имплантировали ее, сделав из него подобие

.....
 Быть удачливым, когда
 диагностирован рак, — это
 значит в нужное время
 постучать в нужную дверь.

Росомахи, после того как опухоли съели его позвоночник. Он рассказал мне о клетке. Показал шрамы. То были факты — неотъемлемая часть истории, которую он рассказывал.

Джефф Шварц вырос в Рокуэе, районе Куинс, окончил государственную школу и водил такси, пока учился на факультете бухгалтерии и экономики. Первую работу он нашел в ипотечном отделе Lehman Brothers, вторую — в японском банке, которым управляли выпускники Гарвардского университета. Не подошло ему ни то, ни другое. Джефф любил музыку. Он «довольно хорошо» играл на гитаре; то была его секретная личность, то *другое*, о чем рассказывают собеседникам на вечеринках, когда вас спрашивают, чем вы занимаетесь: «Я бухгалтер, но на самом деле я ____». А потом для верности Джефф еще может рассказать о любом из сотни с лишним концертов Grateful Dead, на котором он побывал, или как ему