





Weronika Cygan-Adamczyk



prof. dr hab. Robert Musioł
Instytut Chemii
Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
Uniwersytet Śląski
robert.musiol@us.edu.pl

POSZUKIWANIE LEKÓW PRZYSZŁOŚCI

Chodzę do lekarzy od lat, a mimo to nadal choruję. Gdzie ten postęp w nauce, jeśli nie potrafimy zwalczyć starych chorób, w dodatku wciąż dochodzą nowe? – twierdzi wielu rozżalonych pacjentów, którym dzisiejsza medycyna wydaje się bezsilna. Tymczasem w laboratoriach rozsianych na całym świecie nieustannie dochodzi do niesamowitych odkryć, będących podstawą dla skuteczniejszych rozwiązań i metod leczenia. Co więc odsuwa nas od tej pięknej wizji przyszłości bez chorób – kulejąca nauka czy niewydolna służba zdrowia? A może w ogóle mrzonką jest świat bez nowotworów, wad genetycznych czy innych dolegliwości?

W 2020 roku Nagroda Nobla w dziedzinie chemii powędrowała do E. Charpentier i J. Doudny za opracowanie metody edycji genomu CRISPR/Cas9, dziś pomyślnie rozwijanej w służbie medycyny. Dwa lata później w tej samej dziedzinie wyróżniono C. Bertozzi, M. Meldala i B. Sharplessa za rozwój tzw. chemii „click”, dzięki której reakcje chemiczne mogą zachodzić w szybki i wydajny sposób, co również daje podstawy do tworzenia skuteczniejszych leków. Nie sposób też nie wspomnieć o ubiegłorocznym Noblu z medycyny dla K. Karikó i D. Weissmana za odkrycia pozwalające na rozwój szczepionek mRNA, które wykorzystano w walce z COVID-19.

To raptem trzy Nagrody Nobla z ostatnich lat, które wręczono za osiągnięcia zwiększające nasze szanse w starciach z chorobami. Zanim jednak szczęśliwcy odbiorą medale od szwedzkiego króla, muszą spędzić wiele lat pracy w laboratoriach, po drodze mierząc się często z porażkami, a i tak większość naukowców nigdy nie doczeka się podobnego uznania i powszechnej rozpoznawalności. Skoro jednak postęp przyspiesza, a nauka i technika rozwijają się szybciej niż kiedykolwiek, to dlaczego ciągle mierzymy się z nowotworami, chorobami immunologicznymi, a do tego dochodzą nowe przypadłości i poszerza się arsenał tzw. chorób cywilizacyjnych?

Na jeden dopuszczony do użytku lek, pięć innych odpada w przedbiegach
| fot. Agata Kurczyk i Robert Musioł



1:5

Powodów jest kilka i żaden nie będzie zadowalający dla kogoś, kto spodziewa się, że wspaniała terapia czy lek są na wyciągnięcie ręki.

Prof. dr hab. Robert Musioł, dyrektor Instytutu Chemii na Uniwersytecie Śląskim oraz szef Zespołu Projektowania Leków i Nanofarmakologii, tłumaczy, że jednym z głównych wyzwań jest przekroczenie kolejnego etapu złożoności podczas testowania nowych substancji.

– Wspólnie z grupą Biofizyki Farmaceutycznej prowadzimy badania na sferoidach komórkowych, które rosną w postaci mikroguzów. Symulujemy w ten sposób zachowanie nowotworów, więc mamy do czynienia ze zlepkiem komórek. Już na tym poziomie aktywność leków wygląda zupełnie inaczej niż przy sprawdzaniu reakcji pojedynczej komórki. Pojawia się problem z dyfuzją do wnętrza, a kłopot stanowi też fakt, że komórki wewnątrz mają inne otoczenie niż te na zewnątrz. To choćby mniej tlenu, a więcej CO₂, co istotnie wpływa na ich metabolizm. Wszystko to może utrudniać przejście leku w kolejną fazę testowania, już na żywym organizmie – tłumaczy ekspert.

Zespół specjalistów z Uniwersytetu Śląskiego realizuje również projekt, który wkracza właśnie w etap testów prowadzonych na myszach i także natrafia na pewne przeszkody. Chemik podkreśla, że związek, który wcześniej cechował się dobrą rozpuszczalnością i aktywnością (nawet znacznie lepszą niż inne środki dotychczas wymieniane w literaturze specjalistycznej), w kontakcie z krwią radzi sobie dużo gorzej. I choć przyborek biochemików poszerzył się o sztuczną inteligencję i symulacje komputerowe, dzięki czemu pewne procesy przyspieszyły, to narzędzia te nie są w stanie zastąpić testów na żywych organizmach. Tymczasem praktyka nadal wygląda tak samo, czyli próby na żywych tkankach, zwierzętach i w końcu na człowieku.

Wystarczy zresztą spojrzeć na statystykę – na jeden dopuszczony do użytku lek pięć innych odpada w przedbiegach. Według niektórych statystyk aż 90% kandydatów na leki wycofywanych jest na którymś etapie wdrażania. To zaś sprawia, że sama branża generuje duże koszty, a co za tym idzie – rosną ceny różnych terapii, zwłaszcza gdy mierzymy się z rzadkimi chorobami. Przykładowo, jeden zastrzyk umożliwiający poprawę stanu osób cierpiących na stwardnienie zanikowe boczne, przez które wiele dzieci nie dożywa nawet 2–3 lat, może kosztować ponad 2 miliony dolarów. W zeszłym roku na terenie Unii Europejskiej zaakceptowano dla hemofilii B podobną terapię, której cena osiąga 3,5 miliona dolarów. Jeśli chcemy stworzyć społeczeństwo z równym dostępem do leczenia, jest to aspekt, który koniecznie należy wziąć pod uwagę.

WYŚCIG PO LEPSZY LEK

Jak jednak wyglądają poszukiwania konkretnych leków „od kuchni”? Czym dysponują współcześni badacze w wyścigu po lepsze farmaceutyki?

W ostatnich latach dużo mówi się o postępach terapii genowych, opartych m.in. na wspomnianym na samym początku rozwiązaniu CRISPR/Cas9. W teorii wystarczy wyciąć fragment uszkodzonego genu, w wyniku którego organizm produkuje niewłaściwe białko lub blokuje procesy niezbędne do prawidłowego jego funkcjonowania. W praktyce sprawa wygląda dużo bardziej skomplikowanie – musimy najpierw znaleźć właściwy nośnik, który umożliwi taką interwencję w ciele pacjenta. Najczęściej jest nim wirus, ewentualnie nanocząstki czy nawet... pole elektryczne. Do tego zdecydowaną większość chorób genetycznych wywołuje uszkodzenie nie jednego genu, lecz kilku, w dodatku oddziałujących na siebie i otoczenie często w niejasny oraz trudny do rozwikłania sposób. Dotychczas terapię genową pomyślnie zastosowano w leczeniu m.in. niektórych rodzajów nowotworów czy anemii sierpowatej.

Od dawna sporym zainteresowaniem w medycynie cieszy się też nanotechnologia, choć z pewnym zastrzeżeniem:

– Wprawdzie leków, które *nano-* mają w nazwie, pojawiło się kilka, to tak naprawdę w żadnym z tych konkretnych przypadków nie jest to lek, w którym przekłada się to na rzeczywisty mechanizm działania. Najczęściej są to leki znane dużo wcześniej i opracowane jako normalne małowcząsteczkowe związki chemiczne o konkretnym mechanizmie działania. Mogły mieć jednak jakieś niepożądane parametry farmakokinetyczne, czyli związane z tym, jak związek zachowuje się w organizmie człowieka – wyjaśnia prof. Robert Musioł.

Nanotechnologia byłaby więc bardziej sposobem na poprawienie pewnych parametrów znanego już farmaceutyku niż nową, rewolucyjną terapią. Zaprojektowane z jej wykorzystaniem leki mogłyby zatem mieć lepszą rozpuszczalność, sprawniej radziłyby sobie z przekraczaniem pewnych barier w ludzkim ciele albo nie traciłyby właściwości po kontakcie z kwasem żołądkowym.



SPERSONALIZOWAĆ LECZENIE

Droga ku zdrowemu społeczeństwu będzie wiodła nie tylko przez produkcję nowych i lepszych substancji, choć oczywiście też, ale również przez personalizowaną strategię leczenia konkretnych odmian choroby. Polegać ona może na pobraniu materiału od pacjenta, odpowiedniej jego modyfikacji i wprowadzeniu do ciała w celu wdrożenia właściwej terapii. Osobnym problemem może być dobranie zestawu różnych cząsteczek o wspólnie uzupełniającym się mechanizmie działania. W taki sposób obecnie planuje się terapię niektórych nowotworów czy HIV.

Specjalista z Uniwersytetu Śląskiego podaje przykład rozwiązań stosowanych coraz częściej w leczeniu różnych nowotworów w oparciu o małowcząsteczkowe leki:

– Obecnie mówi się wręcz o polifarmakologii, ponieważ każdy lek ma więcej niż jedno działanie i każdy będzie miał zawsze jakieś skutki uboczne. Dążymy jednak do tego, by ich działania były skorelowane w jednym kierunku, którego celem jest poprawa dobrostanu pacjenta. Wiemy, że nowotwór jest dużo mniej stabilny genetycznie od zdrowych tkanek, więc mutacje mogą zająć w nim dużo szybciej i łatwiej. W takim przypadku podawanie jednocelowego leku stwarza ryzyko absurdalnej sytuacji, w której lek może jeszcze przyspieszyć proces rozwoju choroby. Stąd podwójne uderzenie ma być lepsze niż pojedyncze – podsumowuje badacz.

Jaka jest wobec tego odpowiedź na pytanie postawione w tytule artykułu? Prof. Robert Musioł nie pozostawia wątpliwości – na pewno nie uda się stworzyć uniwersalnego leku na wszystko i nadal będą istniały choroby, których nie będziemy w stanie uniknąć. Niekoniecznie jednak ta konkluzja musi pozostawić nas w poczuciu beznadziei.

Wiele zależy od tego, jak określimy samą chorobę. Będą to oczywiście AIDS, COVID-19 czy nowotwór, na których pokonanie wyszukujemy już coraz lepsze sposoby. Może to też być wszystko inne, co wiąże się z nieprawidłowym funkcjonowaniem szeroko rozumianych zmian w organizmie i powoduje dyskomfort, cierpienie i negatywny odbiór pacjenta.

Faktem jest, że dzięki postępom w wiedzy żyjemy dłużej i systematycznie podnosi się nasz standard życia. Sama nauka nie rozwiąże jednak naszych problemów. To, czy dostęp do leczenia będzie równy dla wszystkich obywateli, zależy też od wielu innych czynników, w tym wybieranych przez nas polityków. Ważne jest też, by starać się prowadzić zdrowy tryb życia, zmniejszając w ten sposób ryzyko zapadnięcia na pewne choroby. Jeśli wszyscy będziemy opierać swoje działania i decyzje na rzetelnej wiedzy naukowej, będziemy na dobrej drodze do lepszego i zdrowszego społeczeństwa.

