

# PRETVĒŽA PREPARĀTU IZSTRĀDE OSI — NO EMPĪRISMA LĪDZ ZINĀTNEI

Referāts LZA Pilnsapulcē 2014. g. 27. novembrī

Ivars Kalviņš  
Pēteris Trapencieris  
Einārs Loža

Vēzis ir viena no visbīstamākām un visgrūtāk ārstējamām slimībām, kuras izcelsme un izpausmes formas ir ļoti atšķirīgas. Vēzis ir arī ļoti mainīgs, jo cilvēka organismā vēža šūnas mainās slimības gaitā, pielāgojoties un izstrādājot pretošanās mehānismus kā zāļu, tā staru terapijas ietekmei, kā arī attīstot spējas “apmuļķot” organisma aizsargsistēmas.

Ja ar audzēju ķirurģisku ārstēšanu vai to izdedzināšanu nodarbojās jau senajā Ēģiptē, tad modernā ķīmioterapija jeb vēža ārstēšana ar zālēm iesākās samērā nesen, kad 1943. g. tika atklāts, ka kaujas inde ipriests spēj nogalināt vēža šūnas lielākā mērā nekā normālās šūnas. Jau 1946. g. tika publicēts Gudmana (ASV) pētījums par to, ka ar speciālu vielu palīdzību, kuras spēj reaģēt ar slāpekli vai sēru saturošām vielām cilvēka organismā, ir iespējams nomākt vēža šūnu dalīšanos. Kā vēlāk tika konstatēts, šīs vielas spēj sašūt ribonukleīnskābju spirāles, neļaujot nolasīt tajās ierakstīto ģenētisko informāciju. Tā tika radīta pirmā pretvēža zāļu grupa — alkilējošie preparāti, kurus lieto vēl joprojām.

Visplašāk pazīstamais un augsti efektīvais šīs zāļu klases preparāts ciklofosfamīds tika ieviests klīniskajā praksē jau 1954. g. — tieši trīs gadus pirms Latvijas Organiskās sintēzes institūta (OSI) dibināšanas, kurš, atbilstoši tā dibinātāja profesora Solomona Hillera iecerei, nekavējoties sāka nodarboties ar pretvēža zāļu meklējumiem un zināmo zāļu iegūšanas

tehnoloģiju izstrādi. Šo pētījumu virzienu pārstāvēja tādi ļoti pazīstami zinātnieki kā Margēris Līdaka, Solomons Hillers, Regīna Žuka un daudzi citi.

Iesākumā tika izstrādātas patentspējīgas tehnoloģijas jau zināmu zāļu iegūšanai. Šajā periodā OSI tika izstrādātas un ieviestas ražošanā pirmo alkilējošo preparātu — ciklofosfamīda (*Cyclophosphane*) un tiofosfamīda (*Thiotepa*) iegūšanas tehnoloģijas. Vēlāk sekoja vēl trīs citu pretvēža līdzekļu ieviešana ražošanā (L-asparagināze, citarabīns, tioguanīns). Paralēli tika veikti arī oriģinālu preparātu izstrādes pirmie soļi. Par pamatu pretvēža preparātu izstrādē OSI kļuva Margēra Līdakas un Solomona Hillera pētījumi etilēnimīna (aziridīna) ķīmijas jomā. Iesākumā pretvēža zāļu izstrādē izmantoja pašu vienkāršāko pieeju — tika sintezētas vielas, kurām bija strukturāla līdzība ar zināmajām zālēm, un to pretvēža iedarbību pārbaudīja uz pelēm vai žurkām ar pārpotētiem audzējiem, ar ko nodarbojās Ainas Zīdermanes grupa. Profesora Margēra Līdakas imifoss kļuva par pirmo OSI radīto oriģinālo pretvēža līdzekli, kuru sekmīgi ieviesa klīnikā. Tika izgudroti un testēti vēl virkne potenciālo zāļu vielu kandidāti — tādi kā nifurons, ginihīns (hiniifurils), liofurs, poliheksametilenguaniidīna fosfāts. Tomēr to likteni sarežģīja toksiskās blaknes un līdz aptieku plauktiem tie nenonāca.

Zīmīgi, ka arī par vienu no pašiem veiksmīgākajiem pretvēža preparātiem kļuva ftorafūrs, kurš tika radīts, mēģinot uzlabot augsti efektīvo, profesora Dušinska izgudroto 5-fluoruracilu (5-Fu). Šo zāļu lietošanu klīnikā apgrūtināja tas, ka tās nevarēja lietot tablešu formā, jo 5-fluoruracils bojāja kuņģa-zarnu trakta gļotādas. Lai šo trūkumu pārvarētu, Solomons Hillers, Regīna Žuka un Margēris Lidaka OSI 1964. g. izgudroja tā jaunu paveidu — ftorafūru. Pasaule par to uzzināja 1967. g. Ftorafūrs uzsūcās asinīs no kuņģa-zarnu trakta un tikai aknās lēnām atbrīvoja darbīgo vielu 5-Fu.

Tādējādi izdevās radīt mazāk kaitīgu un viegli lietojamu preparātu, kas piederēja pie jaunas zāļu grupas — tā saucamajiem anti-metabolītiem, t.i., zāļu viela, kas organismā imitēja dabīgo organismā cirkulējošo uracilu, bet no kuras nevarēja rasties DNS sintēzei nepieciešamais timidīns. Šāda DNS sintēzē vitāli svarīga izejmateriāla nomaiņa noveda pie tā, ka vēža šūnas nespēja vairoties un gāja bojā. 1969. g. tika saņemta PSRS VAM Farmakoloģijas komitejas atļauja preparātu izmantot kuņģa un zarnu trakta audzēju ārstēšanā. Šobrīd ftorafūru ar panākumiem lieto arī galvas, kakla, resnās zarnas, krūšu, aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai ne tikai bijušās PSRS teritorijā, bet arī Japānā.

Par to, ka ftorafūrs kā pirmais pretvēža preparāts no PSRS izgāja plašajā pasaulē, jāpateicas jau 1969. g. uzsāktajai sadarbībai ar Japānas firmām *Iskra* un *Taiho Pharmaceuticals*, kuras finansēja un veica ftorafūra klīniskos pētījumus Japānā un citās valstīs, kā arī izstrādāja tā kombinācijas ar citām vielām. 1974. g. uzsāka darbu ftorafūra ražošanas cehs OSI Eksperimentālajā rūpnīcā, kas nodrošināja 95% no PSRS zāļu eksporta uz Japānu. Jāatzīmē, ka ftorafūrs joprojām tiek eksportēts un to ražo PAS "Grindeks", kuram jākonkurē nu jau ar apmēram 70 citiem ftorafūra vielas ražotājiem pasaulē. Ftorafur@ aktīvā viela tiek eksportēta uz Japānu kopš 1972. g., bet zāļu gatavo formu — 400 mg

kapsulas — pārdod Japānas, kā arī vairāku Eiropas valstu zāļu tirgos. Medikaments reģistrēts Latvijā, Lietuvā, Ungārijā, Čehijā, Krievijā un citās NVS valstīs un kā viens no vadošajiem eksporta preparātiem ieņem ievērojamu vietu "Grindeks" kopējā pārdošanas apjomā.

Līdz ar ftorafūra izstrādē gūto pieredzi aizsākās jauna ēra pretvēža preparātu meklējumos OSI, jo bija jānodrošina pētījumu atbilstība pasaules standartiem un jāpamato arī to iedarbības mehānisms uz vēža šūnām. Astoņdesmito gadu sākumā toreiz vēl ķīmijas zinātņu kandidāts Ivars Kalviņš ar savu zinātnieku grupu sintezēja pasaulē pirmo pretvēža imunomodulatoru leakadīnu. Pirmo reizi tika radīts preparāts, kas vēža šūnas nenogalināja, bet tās iezīmēja, "piešūjot" vēža šūnu virsmas olbaltumvielām nedabīgu aminoskābi un tā padarot vēža šūnas par "svešinieciem" cilvēka organismā. Iezīmētās audzēja šūnas organisms atpazīna, veidoja pret tām antivielas un aktivēja organisma imūnsistēmu cīņai ar tām.

Tādējādi tika radīts praktiski netoksisks pretvēža preparāts ar principiāli atšķirīgu darbības mehānismu plaušu vēža, melanomas, smadzeņu audzēju, limfoblastisko leukēmiju, limfomu un Kapoši sarkomas ārstēšanai. Leakadīnu pētīja arī Japānā, tomēr preparāta ideja — palielināt pacientu dzīvildzi un uzlabot tās kvalitāti, nevis nogalināt audzēja šūnas, bija pārāk inovatīva pat japāņiem. Jāatzīmē, ka pacienti, kas saņēma leakadīnu, dzīvoja daudz ilgāk par tiem, kam preparātu nedeķa, un tas likās nepieņemams papildu slogs pat Japānas veselības aizsardzības sistēmas maciņam. Kaut arī leakadīns tika atļauts lietošanai PSRS, tomēr juku laikos deviņdesmito gadu vidū savu finansiālo problēmu dēļ "Grindeks" leakadīnu pārtrauca ražot.

Jāatzīmē, ka tieši ar ftorafūru un leakadīnu sākās mērķtiecīga jaunu pretvēža preparātu izstrāde OSI, kas balstījās modernajās medicīnas ķīmijas pieejās — t.i., vispirms

izvēlēties zāļu iedarbības potenciālo mērķi organismā, tad izveidot piemērotu aktīvo vielu atlasē jeb skrīninga sistēmu un tad mērķtiecīgi konstruēt šim mērķim strukturāli atbilstošas zāļu vielu molekulas. Tēlaini izsakoties — vispirms izvēlēties pareizās durvis, kas ved uz vēža šūnu (audzējam raksturīgo bioķīmisko norišu ķēdi), izpētīt šo durvju slēdzenes uzbūvi (vēža šūnas struktūrelementu, kas ir atbildīgs par bioķīmiskā procesa kontroli) un konstruēt tai piemērotu atslēgu (zāļu vielu).

Šo pieeju OSI izvēlējās lietot jau deviņdesmito gadu beigās, balstoties uz tām zināšanām, kuras ģenerēja molekulārie biologi un molekulārie farmakologi visā pasaulē, pētot vēža šūnas genomu un bioķīmisko procesu īpatnības šajās šūnās. Vairākas pētnieku grupas OSI, tostarp arī Karbofunkcionālo savienojumu laboratorija profesora I. Kalviņa vadībā izvēlējās lietot tā saucamos epigenētiskos mērķus, t.i., — tos mehānismus, kuri kontrolē gēnu struktūras bojāto elementu “remontu”, gēnos ierakstītās informācijas nolasišanu un izmantošanu vēža šūnā.

Kā pirmo mērķi OSI izvēlējās tādu cilvēka genoma informācijas glabātuvī šūnā kā histonu (tas ir veidojums šūnā, kurā cilvēka genoma nukleīnskābes ir paslēptas aiz olbaltumvielu apvalciņa). Zinot to, ka informācijas nolasišana šūnā ir iespējama tikai tad, ja histona olbaltumvielu apvalciņš tiek atvērts, OSI koncentrējās uz šī histona atvēršanas procesu kontrolējošā fermenta — histona deacetilāzes — aktivitātes regulēšanu, konstruējot molekulas, kas nomāc šo fermentu (tās sauc par HDAC inhibitoriem). Zinātniskās pētniecības darbs notika sadarbībā ar zinātniekiem no Oksfordas firmas *Prolifix*, kura

šos darbus arī pilnībā finansēja, bet zinātnieki bija izveidojuši arī attiecīgo “slēdzeni” — t.i., izdalījuši atbilstošo fermentu (HDAC) un izveidojuši preparātu aktivitātes testēšanas sistēmu. OSI zinātniekiem (K. Dikovska, I. Kalviņš, E. Loža) jau 2000. g. izdevās iegūt vielas, kuras ļoti mazās devās spēja efektīvi nomākt HDAC aktivitāti un principiāli bija noderīgas zāļu izstrādei. Starp tām bija arī viela, kurai vēlāk (2014. g.) bija lemts kļūt par pirmo ASV klīnikā lietošanai reģistrēto zāļu vielu, kas izgudrota un sintezēta Latvijā, t.i. — *belinostat*. Zīmīgi, ka aktīvākais OSI savienojums HDAC inhibitoru rindā nomāc vēzi 2nM koncentrācijā, ko iegūst, 679 mg vielas izšķīdinot 1000000 litros ūdens!

Patlaban belinostatu ir atļauts lietot T-limfomas slimniekiem, kur tas pierādījis spēju izārstēt daļu pacientu ar audzējiem arī ceturtajā stadijā. Papildus tam, ASV un ES joprojām notiek klīniskie pētījumi par belinostata efektivitāti 11 citu vēža formu gadījumos.

Patlaban OSI ir pasaulē atpazīstams zīmols jaunu pretvēža vielu konstruēšanā un izpētē, kura darbība cieši saistīta ar epigenētisko procesu izziņāšanu audzējos, kā arī mērķorientētu pretvēža zāļu zināšanās balstītu konstruēšanu un to darbības mehānismu noskaidrošanu. Šos darbus institūtā finansē gan privātas farmācijas kompānijas, gan arī publiskais sektors. Starp OSI realizējamiem publiskajiem projektiem pretvēža jomā jāmin COST akcija TD0905 *Epigenetics Bench to Bedside*, ESF-2, ERAF-64 un VPP-14-3-1, kā arī virkne citu. Tas dod stingru pārliecību, ka jau tuvākajā nākotnē Latvijas un OSI vārds atkal iemirdzēsies saistībā ar jaunu pretvēža zāļu nonākšanu pie pacientiem.