

VLOGA FARMACIJE V ISKANJU PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN (NOVE PROTIMIKROBNE UČINKOVINE IN KAJ LAHKO OD NJIH PRIČAKUJEMO)

ALEŠ OBREZA

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, Slovenija
E-pošta: ales.obreza@ffa.uni-lj.si

Povzetek S prehodom v tako imenovano postantibiotično dobo se povečuje tveganje za porast bakterijskih infekcij, povzročenih s panrezistentnimi sevi. Za njihovo obvladovanje trenutno uporabljane protimikrobne učinkovine ne bodo zadoščale, zato je razvoj novih molekul eno od ključnih področij farmacije. Za njihovo uspešno odkrivanje so nujni sodobni pristopi načrtovanja novih učinkovin, podprti z ustreznim biokemijskim in farmakološkim vrednotenjem. Nujno bo tudi bolj izrazito sodelovanje farmacevtske industrije v omenjenih raziskavah.

Ključne besede:

farmacija,
protimikrobne
učinkovine,
infekcije,
rezistenca,
načrtovanje
učinkovin

ROLE OF PHARMACY IN SEARCH OF ANTIMICROBIALS (NEW ANTIMICROBIAL DRUGS AND WHAT TO EXPECT FROM THEM)

ALEŠ OBREZA

University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, Ljubljana, Slovenia
E-mail: ales.obreza@ffa.uni-lj.si

Abstract Transition to the so-called postantibiotic era increases the risk of infections caused by pan-resistant bacterial strains. To control them, the use of antimicrobial agents currently in use will not be sufficient. Therefore the development of new molecules is one of the key issues in pharmacy. Up-to-date methods of drug design are required for their identification, supported by appropriate biochemical and pharmacological evaluation. More explicit involvement of the pharmaceutical industry in the previous research will also be necessary.

Keywords:

pharmacy,
antimicrobials,
infections,
resistance,
drug
design

1 Uvod

Z bakterijami povzročene infekcije spremljajo človeštvo od najstarejših časov do danes, vzporedno s tem pa obstaja človeška želja, da bi se z njimi uspešno spopadel in na ta način omogočil svoje preživetje. Vse do naključnega odkritja protimikrobnega delovanja penicilina in raziskav, ki so privedle do uvedbe sulfanilamidov konec 20-ih in v začetku 30-ih let preteklega stoletja, so bile bakterijske in virusne infekcije najpomembnejši vzrok smrtnosti med vsemi skupinami bolezni. Bile so tudi najpomembnejši vzrok za relativno kratko pričakovano življenjsko dobo vse od antičnega obdobja do konca 19. stoletja (Drancourt & Raoult, 2016). Tudi v tem obdobju so posamezniki iskali zdravila v svetu, ki jih je obdajal, vendar brez sodobnih metod načrtovanja novih molekul, tudi včasih zelo dobro opazovanje pojavov v naravi ni zadoščalo za odkritje resnično uporabnih snovi za zdravljenje bakterijskih infekcij. Nekateri primeri, kot npr. uporaba medu, plesnivega kruha, hlevskega gnoja, mahu in raznih smol na ranah imajo zaradi prisotnosti protimikrobno delujočih snovi sicer neko racionalno ozadje uporabe, vendar so bili kot kaže zgodovina najbolj znanih pandemij v njihovem zdravljenju povsem neuspešni (Gould, 2016).

Dejansko lahko šele z uvedbo anorganskih snovi z izrazitim protimikrobnim delovanjem, vendar relativno majhno selektivno toksičnostjo, v obdobju po Paracelzu govorimo o načrtnem razvoju protimikrobnih učinkovin. Razvoj živosrebrnih, bizmutovih in arzenovih spojin je trajal naslednjih 400 let in dosegel zaključek z raziskavami Paula Ehrlicha in njegovo idejo o 'Zauberkegeln', spojinah, ki naj bi delovale na mikroorganizme podobno, kot izstreljen naboj zadane tarčo. V njegovem laboratoriju odkrite organske arzenove spojine atoksil, salvarzan in neosalvarzan so se za zdravljenje bakterijskih okužb uporabljale do konca 2. svetovne vojne (Obreza, 2008).

2 Zlata doba antibiotikov

Odkritju penicilina in sulfanilamidov je sledilo dobrega pol stoletja dolgo obdobje, ki ga v farmaciji označujemo kot zlata doba protimikrobnih učinkovin. Zaznamuje ga odkritje osnovnih struktur skoraj vseh danes uporabljenih učinkovin, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih infekcij. Za to obdobje, zlasti za začetno fazo, v kateri so farmacevtska podjetja tekmovala v odkrivanju novih spojin s

pregledovanjem prsti iz različnih predelov našega planeta, je bila zelo uspešna uporaba širokospektralnih, varnih, učinkovitih in relativno poceni protibakterijskih zdravil. V začetnem obdobju so prevladovali učinkovine naravnega izvora in njihovi polsintezni derivati. Osnovna namena teh strukturnih modifikacij sta bila izboljšanje fizikalno-kemijske stabilnosti in farmakokinetičnih lastnosti. Sredi 60-ih let se je pojavila težava, saj med reševanjem vzorcev prsti niso več odkrivali primernih kandidatov za klinično uporabo, kar je po svoje razumljivo, saj so naravne protimikrobne učinkovine produkti sekundarnega metabolizma organizmov in posledica njihove dolgotrajne prilagoditve na pogoje okolja, v katerem živijo. Zaradi tega v naravi prisotni antibiotiki niso bili primarno namenjeni kot zdravilne učinkovine (Aminov, 2010).

To spoznanje je razširilo ali bolje rečeno vrnilo raziskave nazaj na področje sinteznih molekul, za katere je značilno, da pokrivajo bistveno širši kemijski prostor od naravnih. Poleg tega lahko s skrbnim načrtovanjem že vnaprej vplivamo na lastnosti molekule in v veliki meri na njeno obnašanje v realnih pogojih zdravljenja bakterijskih infekcij. Prva in še danes najpomembnejša skupina sinteznih protimikrobnih učinkovin (kemoterapevtikov) po sulfanilamidih so bili kinoloni. Sledila je priprava številnih derivatov znanih protimikrobnih učinkovin, ki so bili v veliki meri registrirani in vpeljani v klinično prakso v zadnjih 30-ih letih prejšnjega stoletja (od odkritja do vpeljavo v klinično prakso je bilo pri protimikrobnih učinkovinah v povprečju potrebnih dobrih 10 let). Zadnje povsem novo skupino protimikrobnih učinkovin predstavlja v 90-ih letih odkrit linezolid iz skupine oksazolidinonov. Zlata doba antibiotikov pa je s seboj že od vsega začetka nosila tudi kal svojega konca. Protimikrobne učinkovine, ki so človeštvu omogočile dokaj ležeren boj z bakterijami, so ravno zaradi svojega uspeha vodile v pretirano, pogosto neracionalno uporabo za zdravljenje bolezni, pa tudi široko uporabo v živiloreji, kar je privedlo do razvoja rezistence, ki jo danes lahko pri protimikrobnih učinkovinah opazimo kmalu po prihodu učinkovine v klinično prakso, pogosto že v fazi kliničnih preskušanj (Theuretzbacher, 2013).

3 Postantibiotično obdobje, kakšne bodo nove protimikrobne učinkovine?

Rezistenca v zadnjem obdobju signifikantno omejuje klinično uporabnost številnih danes uporabljenih protimikrobnih učinkovin. Glede na njeno stopnjo bakterijske seve delimo na multirezistentne, zelo rezistentne in panrezistentne. Prvi so odporni proti vsaj eni učinkovini najmanj treh različnih razredov protibakterijskih učinkovin, drugi so odporni proti vsem učinkovinam dveh ali več razredov učinkovin, slednji pa so odporni skoraj proti vsem učinkovinam iz vseh skupin protibakterijskih učinkovin (Brown & Wright, 2016). Dodatno skrb v zadnjih desetletjih povzroča še umik večine velikih farmacevtskih podjetij iz projektov iskanja novih protimikrobnih učinkovin. Slednje tako vse bolj postaja domena manjših podjetij in raziskovalnih inštitucij, univerz in inštitutov. Razlog za umik industrije je zagotovo ekonomski, saj se protimikrobne učinkovine uporabljajo kratek čas za zdravljenje akutnih stanj, ne pa za dolgotrajno (vseživljenjsko) terapijo, kjer so prodaja zdravil in posledično dobički višji.

Kakšne so torej možnosti na področju zdravljenja bakterijskih infekcij z zdravilnimi učinkovinami v prihodnje? Zagotovo ima tukaj nujno vlogo bolj racionalna uporaba učinkovin, ki so že na voljo, zmanjšana uporaba antibiotikov v kmetijstvu in čim manjša obremenitev okolja s temi molekulami. Smiselni so tudi primeri uporabe dveh ali več protimikrobnih učinkovin z različnimi molekulskimi prijemalšči, ali pa kombinacije protimikrobne učinkovine in učinkovine, ki preprečuje nastanek rezistence, klasični primer so penicilini v kombinaciji z zaviralci betalaktamaz. Zadnja možnost je razvoj novih molekul, ki morajo za svojo uspešno klinično uporabo izpolnjevati določene zakonitosti. Pridobivanje mora biti cenovno sprejemljivo, da se omogoči tudi relativno nizka cena končnega zdravila. Spojina mora imeti dobro selektivno toksičnost in ustrezne farmakokinetične lastnosti. Biti mora dovolj stabilna, vodotopna, brez reaktivnih funkcionalnih skupin (O'Neill, 2014).

Kot vir novih učinkovin vedno najprej pomislimo na naravo kot vir številnih uspešnih skupin antibiotikov. Uspeh pri iskanju je vedno možen, saj je večina živega sveta, zlasti pa protibakterijske učinkovine večceličnih organizmov, še vedno relativno slabo raziskana. Na žalost raziskave zadnjih dveh desetletij tega optimizma ne potrjujejo. Kljub številnim najdenim spojinam zadetkom, pri katerih je nakazano

ustrezno delovanje, pa v zadnjem obdobju zaradi takšnih ali drugačnih omejitev (fizikalno-kemijske lastnosti, stabilnost, toksikološke lastnosti) nobena izmed njih ni postala uspešna spojina vodnica, ki je definirana kot »naravna polysintezna ali sintezna spojina s farmakološkim ali biološkim delovanjem in določenimi neželenimi lastnostmi, ki je izhodišče v procesu načrtovanja zdravilnih učinkovin in se uporablja za nadaljnjo optimizacijo» (Obreza, et al., 2019).

Precej večje možnosti so na področju sinteznih organskih spojin, ki pokrivajo širši kemijski prostor. S sodobnimi metodami računalniško podprtega načrtovanja zdravilnih učinkovin, ustreznega virtualnega reševanja ali reševanja visoke zmogljivosti lahko že pred samo sintezo spojin vanje vgradimo strukturne fragmente, ki naj bi zagotavljali želene farmakološke lastnosti. Pri vsem tem pa je seveda nujno sodelovanje farmacije in ostalih sorodnih vej naravoslovja in medicine, saj gre za izrazito interdisciplinaren način dela, ki lahko v končni fazi privede do novih spojin, ki nam pomagajo v boju proti bakterijam. Nikakor pa ob tem ne smemo pozabiti, da imajo omenjeni mikroorganizmi pred nami približno milijardo let evolucijske prednosti.

4 Zaključek

Farmacija in sorodna znanstvena področja se bodo v prihajajočih desetletjih morala z vso intenzivnostjo spopasti s problemom pomanjkanja raziskav na področju razvoja novih protimikrobnih učinkovin. V Evropski uniji je to področje že prepoznano kot eno ključnih za dobrobit prebivalstva naše celine in v večini razpisov označeno kot eno izmed prioritetnih za financiranje raziskav. Vsekakor bo treba v bodoče imeti dostop do novih, učinkovitih protibakterijskih učinkovin, ki so lahko ključne v boju s pandemijami, povzročenimi z zelo virulentnimi sevi panrezistentnih bakterijskih sevov. Do srečanja z njimi bo v prihodnosti zagotovo prišlo, vprašanje je le, kdaj.

Literatura

- Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future, *Frontiers in Microbiology*, 1(134), str. 1-7, doi: 10.3389/fmicb.2010.00134.
- Brown, F. D. & Wright, G. D. (2016). Antibacterial drug discovery in the resistance era, *Nature*, 529(7586), str. 336-343, doi: 10.1038/nature17042.

- Drancourt, M. & Raoult, D. (2016). Molecular history of plague, *Clinical Microbiology and Infection*, 22(11), str. 911-915, doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.031.
- Gould, K. (2016). Antibiotics: from prehistory to the present day, *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), str. 572–575, doi: 10.1093/jac/dkv484.
- O'Neill, J. (2014). Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, *The Review on Antimicrobial Resistance*, 16 str.
- Obreza, A. (2008). Zgodovina uporabe anorganskih arzenovih spojin v terapiji, *Farmaceutski vestnik*, 59(5), str. 245-249.
- Obreza, A., et al. (2019) *Farmaceutski terminološki slovar*, 2., dopolnjena in pregledana izd., 1. Natis (Ljubljana : Založba ZRC).
- Theuretzbacher, U. (2013). Global antibacterial resistance: The never-ending story, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 1(2), str. 63-69, doi: 10.1016/j.jgar.2013.03.010.

