

Dlouhá cesta k novému léku

Naše chemická veřejnost jistě zaznamenala, že při příležitosti státního svátku 28. října 2002 udělil prezident Václav Havel medaili Za zásluhy RNDr. Antonínu Holému, DrSc., Dr.h.c., z Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky jako ocenění jeho vynikajících vědeckých výsledků. O úspěšné výzkumné práci vyznamenaného informovaly sdělovací prostředky v souvislosti s uvedením nového léku proti hepatitidě B, založeného na preparátu s generickým názvem **adefovir**, který byl objeven právě v laboratoři Dr. A. Holého. Je však nutno uvést, že zmíněný nový lék proti hepatitidě B s názvem **HepseraTM** je již třetím protivirovým léčivem, pocházejícím ze spolupráce skupiny Dr. A. Holého na ÚOCHB, kolektivu profesora E. De Clercq z Rega Institutu Katolické univerzity z belgického Leuvenu a americké farmaceutické firmy Gilead Sciences.

K těmto významným praktickým uplatněním výzkumných výsledků Dr. A. Holého došlo v posledních několika letech, jejich společným základem je však jeho dlouhodobá systematická a úspěšná vědecká práce. O její podstatě a o složitosti a úskalích cesty od objevu účinné látky ke schválenému léku je vhodné uvést na stránkách Chemických listů některé bližší údaje.

Dr. A. Holý se zabývá výzkumem nukleosidových a nukleotidových antimetabolitů od šedesátých let. Tyto látky jsou studovány pro možné uplatnění jako léčiva především proti nádorovým a virovým onemocněním, mohou však působit i na vnitrobuněčná stadia parazitů. Funkce těchto antimetabolitů je založena na takové změně struktury, která jim na jedné straně umožní vstupovat do procesu syntézy molekul nádorové nebo virové DNA na místě přirozených nukleotidů, ale na straně druhé způsobí inhibici enzymů syntézy DNA nebo produkci nefunkčních nebo nekompletních fragmentů takto modifikované DNA. Nalezení strukturálních změn s tímto ideálním důsledkem není jednoduchou záležitostí. Na závadu často bývá vysoká toxicita vůči hostitelským buňkám (málo selektivní účinek), rychlé odbourávání v organismu nebo nevhodné vlastnosti pro transport do cílové buňky.

Na počátku osmdesátých let dospěla skupina Dr. A. Holého k velmi úspěšným strukturálním modifikacím přirozených nukleotidů. K významným strukturálním změnám patřilo nahrazení cukerného pentosového cyklu vhodným acyklickým fragmentem. Dále se ukázalo velmi výhodné zavést místo fosforylované hydroxylové skupiny etherově vázanou fosfonomethyl

skupinu, která nemůže být enzymy odbourávána. Z velké série těchto fosfonátů acyklických nukleosidů jich celá řada vykazovala vysokou antivirovou účinnost.

První skupina těchto látek je účinná na DNA viry, které způsobují opary, pásový opar, oční infekce, mononukleosu, genitální herpes, cytomegalovirové infekce, virový papilom a další choroby. Sem patří preparát **cidofovir**, který je základem léku **VistideTM**, schváleného v roce 1996 původně k léčbě cytomegalovirové retinitidy u pacientů s AIDS. Ten je navíc nyní středem nového zájmu pro své vynikající účinky proti viru varioly (pravých neštovic) – možného nástroje bioterorismu.

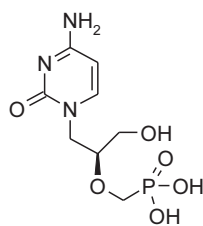
Druhá skupina látek se vyznačuje účinky proti DNA virům, retrovirům a viru HBV, studuje se i možnost jejich použití jako cytostatik. Do této skupiny patří preparát adefovir, účinná forma léku **HepseraTM**, nyní nově schváleného pro obecné použití k léčbě hepatitidy B.

Do třetí skupiny patří sloučeniny účinné především proti AIDS (retroviru HIV). Jejich představitelem je preparát **tenofovir**, účinná složka léku proti AIDS **VireadTM**, uvedeného do léčebné praxe v roce 2001.

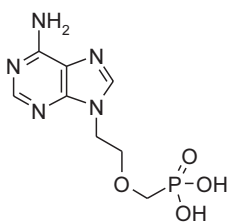
Jsou připraveny i další skupiny derivátů tohoto strukturálního typu, které jsou nyní v různých fázích biologického testování.

Vrátme se však k novému léku proti hepatitidě B. **Adefovir**, který je jeho účinnou složkou, byl publikován poprvé v roce 1986 (De Clercq E., Holý A., Rosenberg I., Sakuma T., Balzarini J., Maudgal P. C.: *Nature* 323, 464 (1986)), kdy byla prezentována jeho vysoká antivirová účinnost. Následně byly uvedeny podrobnosti jeho syntézy (Holý A., Rosenberg I.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 52, 2801 (1987); Holý A., Rosenberg I., Dvořáková H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 54, 2190 (1989)). Datování publikací ukazuje, jak dlouhé bylo období od objevu účinné látky k nyní nově schválenému léčivu. Přitom kdybychom pro tento konkrétní případ chtěli vyjádřit dobu od etapy základního výzkumu až po uplatnění výsledků v praxi, museli bychom připočítat i roky výzkumu před objevem adefoviru, ve kterých se skupina Dr. A. Holého propracovala k úspěšným nukleotidovým antimetabolitům tohoto strukturálního typu.

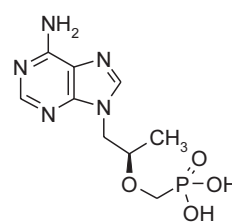
Celý vývoj nového léku stál v tomto období české, belgické i americké partnerské strany značné úsilí a bylo vynaloženo nesmírné množství finančních prostředků (řádově stovek milionů dolarů), investovaných především farmaceutickou fir-



cidofovir
(S)-HPMPC



adefovir
PMEA



tenofovir
(R)-PMPA

*inou Gilead Sciences. Organizace a finanční a materiálové zabezpečení všech fází klinických zkoušek jsou obecně natolik finančně náročné a přitom rizikové, že nebylo možné hledat spolupracující farmaceutickou firmu v České republice. V případě **adefoviru** se jasně projevila míra rizika, které musí farmaceutická firma vyvíjející nový preparát unést. **Adefovir** byl původně uvažován jako prostředek pro léčení AIDS. Všechny etapy testování proběhly úspěšně a až v závěrečné fázi se ukázalo, že u některých pacientů vyvolávají potřebné dávky léku nežádoucí vedlejší reakce. Preparát byl proto z klinických zkoušek stažen a dosud vynaložené úsilí a finanční prostředky se zdály být ztracené. Jen díky komplexnímu studiu jeho antivirové aktivity byl preparát „překvalifikován“ a úspěšně prošel všemi etapami zkoušek jako lék proti hepatitidě B. Závěrečné otevřené klinické zkoušky podle přísného protokolu provedla firma Gilead Sciences u 2000 pacientů s jednoznačně kladným výsledkem. Výhoda toto léku spočívá v jeho účinnosti i při léčení chronické formy tohoto onemocnění, kdy se často vytváří u pacientů mutantní HBV viry, rezistentní vůči dosud nejúspěšnějšímu preparátu lamivudinu. V důsledku vysoké účinnosti proti viru hepatitidy B postačuje jeho malé dávkování, které pacienty nezatěžuje, a nežádoucí vedlejší účinky jsou tak minimalizovány. Ani po 48 týdenní terapii nebyl zjištěn výskyt mutantního viru rezistentního vůči novému léku.*

Objevitský vklad Dr. A. Holého, jeho kolektivu na pražském akademickém ústavu a spolupracujících belgických kolegů byl úsilím pracovníků Gilead Sciences vysoce zhodnocen. Všechny tři látky, které byly již na počátku spolupráce vybrány pro další vývoj, se staly základem léků proti nebezpečným virovým chorobám. Tuto skutečnost hodnotí Dr. A. Holý jako mimořádný úspěch podmíněný šťastnou volbou partnerské farmaceutické firmy.

Tato úspěšná spolupráce má i podstatný ekonomický efekt ve formě licenčních poplatků, které dostává Ústav organické chemie a biochemie a formou daně i český stát. Díky těmto

prostředkům bylo možno podpořit základní výzkum na tomto ústavu značnými investicemi do nákladného přístrojového vybavení a dále například do počítačové sítě a audiovizuální techniky. Vedle finančního a léčebného přínosu pro celou naši společnost je nutno uvést i morální profit. Ten se snad projeví zvýšením společenské prestiže vědecké práce a dokonce i posílením obecného občanského sebevědomí před vstupem naší republiky do Evropské unie. Proto je nedávné ocenění Dr. A. Holého státním vyznamenáním vysoce zasloužené.

Projekt výzkumu nukleotidových analogů zaměřený na terapii virových onemocnění, leukémie a zhoubných nádorů je nadále jedním z předních výzkumných záměrů Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. Podstatná část tohoto výzkumu se stala součástí komplexu, který byl v roce 2001 oceněn prestižní Descartovou cenou Evropské unie. Skutečnost, že se tohoto projektu účastnilo celkem 6 evropských laboratoří, je dokladem významu mezinárodní spolupráce v základním výzkumu.

Vývoj nukleotidových antimetabolitů byl v posledních letech podporován Grantovou agenturou ČR, Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví, měl zahraniční finanční podporu od americké agentury AmFAR, od Evropské unie v programech PECO a COST a v současnosti je podporován jako cílový projekt GA AV ČR a formou tříletého grantu spojeného s Descartovou cenou. Můžeme tak doufat v objevení nových účinných preparátů. Možná ani uvedení dalšího nového léku z laboratoře Dr. A. Holého na sebe nenechá dlouho čekat, protože některé nově objevené účinné látky již mají kus dlouhé cesty ke schválení nového léku za sebou.

Autor příspěvku děkuje Dr. Antonínu Holému, DrSc., Dr.h.c., s nímž ho pojí společné akademické pracoviště a shodou okolností i stejné příjmení, za poskytnuté podkladové materiály a věcnou diskusi k problematice.

P. Holý