



A kód neve: S63845

Beszélgetés Kotschy Andrással, a Servier Kutatóintézet igazgatójával

Az S63845 néven bejegyzett, Servier-ben kifejlesztett rák elleni molekuláról 2016 végén jelent meg cikk a Nature-ben (*The MCL1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models, Nature, 2016, 538, 477–482*). A dolgozat első szerzőjét, Kotschy Andrást erről az ígéretes vegyületről kérdeztük.

Évtizedek óta ismert, hogy a programozott sejthalál (apoptózis) kikapcsolása a rákos sejtek túlélésének egyik kulcsmotívuma, ezért a folyamat megfordítása terápiás hatású lehet. A gyógyszerfejlesztést azonban nagy kihívás elé állították az apoptózist kikapcsoló fehérjék. Ezzel magyarázható, hogy több évtizedig nem sikerült hasznos gyógyszerjelölt molekulával előállni.

– Miből adódik a kihívás?

– Két fehérje közötti kölcsönhatást kell gátolnunk, és a fehérjék hidrofób felülete nem kínál jó kémiai „kapaszkodópontokat” a gyógyszerjelölt molekulák számára.

A hagyományos, kis gyógyszermolekulák általában olyan helyekre kötnek a célfehérjékben, ahol viszonylag erős másodlagos kötések tudnak kialakítani a fehérjét alkotó aminosavakkal. De a fehérje-fehérje kölcsönhatási felszínekről, amilyen a mi célpontunk is, hiányoznak az erős kölcsönhatás kialakítására alkalmas felszíni részletek. Szerencsére, a 2010-es években már sorra jelennek meg az ilyen fehérjékre is ható molekulák, de ahhoz, hogy idáig eljussunk, jobban meg kellett ismernünk a célpontokat. Az egyik fontos felismerés az volt, hogy hagyományos méretű gyógyszermolekulával nem jutunk eredményre. A klinikai vizsgálatokban a programozott sejthalál visszaállítására ma legalább kétszer akkora molekulákat használnak, mint egy hagyományos gyógyszermolekula. Ezek a nagyobb, flexibilisebb molekulák elég nagy felületen képesek többé-kevésbé megfelelő alakban ráfeküdni a célfehérjére, és így már kellő erősséggel kötődnek hozzá.

– Milyen erők vesznek részt ebben a folyamatban?

– Különböző erősségű másodlagos kötések, ezen belül elsősorban „hidrofób kölcsönhatások”. A címkézés helyett inkább azt mondanám: a kötődés erősségét az határozza meg, hogy mekkora energianyereséget jelent a gyógyszermolekula és a célfehérje összekapcsolódása ahhoz az állapothoz képest, amelyikben a fehérjék és a gyógyszermolekulák külön-külön úsznak a vizes oldatban. Érdekes módon az energianyereség elsősorban onnan származik, hogy a fehérjék kölcsönhatásra alkalmas felületén vízmolekulák ülnék, amelyek „nem érzik magukat túl jól” energetikailag. Amikor a gyógyszermolekula megérkezik, a vízmolekulák felszabadulnak, és elmehetnek a víz tömbfázisába, ahol sokkal kedvezőbb energiaállapotba kerülnek. Maguktól azért nem hagyják el a fehérjék felszínét, mert vákuum keletkezne utánuk.



Az energianyereség nagyobbik része tehát valószínűleg nem abból adódik, hogy vonzóerők ébrednek a fehérje és a gyógyszermolekula között, hanem abból, hogy a gyógyszerjelölt molekula betakarja a fehérjét ott, ahol a vízmolekulák nem érzik jól magukat, és amikor ezek a tömbfázisba kerülnek, energia szabadul fel. A vízmolekulák elvándorlása után a mi molekulánk nagyon stabil komplexet képeznek a célfehérjével.

– Milyen fontos lépések vezettek a gyógyszerjelölt kifejlesztéséhez?

– A mi esetünkben, ahogy utaltam rá, a programozott sejthalál visszaállítása volt a feladat. Három fehérjét támadhattunk (a BCL-2 családba tartozó BCL-2-t, BCL-XL-et vagy MCL-1-et, amelyek gátolják az apoptózist), és a farmakológus kollégák az MCL1 fehérjét választották ki. Ezután olyan molekulát kerestek, amely megfelelő helyen kötődött a célfehérjéhez. Ennek a kapcsolatnak nem kellett feltétlenül erősnek lennie, de a kötődés körülményeit fel kellett tárni. Ezután jött csak a kémia, mi ekkor kapcsolódtunk be a folyamatba.

Volt tehát egy gyenge „kiindulópont”, de tudtuk a molekuláról, hogy az MCL1 fehérjéhez kötődik, ráadásul ott, ahol mi akartuk – hogy gátolhassuk az MCL1 működését, vagyis visszaállítsuk az apoptózist. Ebből a kiindulási vegyületből évek szívós munkájával kellett kifejlesztünk egy nagy hatékonyságú gyógyszerjelölt molekulát. Közben folyamatosan növeltük a vizsgálati módszerek tárházát, hiszen először csak azt néztük, hogy kötődnek-e a molekulánk a célfehérjéhez, utána megvizsgáltuk, hogy a sejten belül is lejátszódik-e ez a kötődés, tehát bejutnak-e a molekulánk a sejtek belsejébe, ahol majd dolgozniuk kell, és ott is kifejtik-e a gátló hatást. Ezután tisztáznunk kellett, hogy rákos sejtvonalakban is el lehet-e érni sejtpusztulást ezzel a szerrel, végül pedig ellenőriztük, hogy élő szervezetben, rákos állatmodelleken is működnek-e a gyógyszerjelöltek.

Minden gyógyszerjelölt molekulának két kritériumot kell teljesítenie: legyen biztonságos – ne okozzon visszafordíthatatlan károkat –, és gyógyítson. Az állatkísérletek után még mindig csak bizakodunk, hogy emberek gyógyítására is alkalmas lesz a molekulánk.

– Tavaszra prognosztizálták a klinikai kísérletek elindulását.

– Ezek a közelmúltban kezdődtek meg néhány országban, szerte a világon. Magyarországon nem folynak ilyen kísérletek.



Laboratóriumi munka a Servier-ben

A gyógyszercégek olyan központokat keresnek, ahol sok beteget kezelnek a megcélzott betegséggel, és ezért nagy tapasztalattal rendelkeznek. A sok hasonló beteg közül viszonylag hamar lehet betegeket válogatni a vizsgálatba, a nagy tapasztalat pedig azért fontos, mert ha váratlan reakciót váltana ki az addig ismeretlen hatóanyag, el tudják háritani a bajt.

– *Milyen betegségeket gyógyíthat ez a szer?*

– Hematológiai betegségek, akut mieloid leukémia és mielóma multiplex kezelésére indultak el a kísérletek.

– *Más hatásmechanizmusú gyógyszerrel kombinálva esetleg újabb betegségeket vehetnek célba?*

– A rákos sejt túléléséhez több feltételnek kell párhuzamosan teljesülnie, és ha racionálisan kombináljuk azokat a hatóanyagokat, amelyek különböző úton támadnak, akkor előfordul, hogy szinergisztikus hatás lép fel közöttük: olyan dózisban, amelyben önmagukban nem adnának számottevő hatást vagy hatástalanok lennének, együtt látványosan pusztítják a ráksejteket. Szeretnénk, ha a jövőben klinikailag bizonyított példa születne arra, hogy különböző támadási mechanizmusok együttes alkalmazásával a mi molekulánk is fokozott hatást ér el. Ez azért fontos, mert minden gyógyszerrel idegen kémiai anyagot viszünk be a szervezetbe, és ha csökkenteni tudjuk a dózist, várhatóan kevésbé terheljük a beteget.

– *Hamarosan tízéves lesz a Servier Kutatóintézet, ahol kezdetről fogva dolgozik. Hogyan változott az életük ez alatt az idő alatt?*

– Tíz évvel ezelőtt a tapasztalt alapító igazgató, Blaskó Gábor vezetésével, aki korábban az Egis kutatási igazgatója volt, elindultunk egy csapat „nyeretlen kétévessel”. Két-három kollégámmal az egyetemi világból érkeztünk, ahol már vezettünk kutatócsoportot, két-három fiatalabb munkatársunk a gyógyszeriparból jött, és nagyon sok frissen végzett PhD-diplomást vettünk fel. A szerves kémiát „tudtuk”, de a gyógyszerkutatásban nem sok tapasztalatot szereztünk addig – fejest ugrottunk az ismeretlenbe.

Sok munkatársammal együtt nagyon izgalmas kalandként élttem meg ezt az időszakot, és a kaland folytatódik. Számos projektben francia farmakológusokkal és egy angol biotechnológiai

Több szempontból is jobb az eddigieknél

Az S63845-nek van néhány olyan előnyös tulajdonsága, amellyel egyik elődje sem büszkélkedhetett. Először is az új gyógyszerjelölt a céltudatos, szerkezetvezérelt molekulatervezés eredményeképpen 20-szor erősebben kötődik célpontjához, az emberi MCL1-hez, mint a korábbi legjobb MCL1-gátló szer, az A-1210477. Ez azt jelenti, hogy kisebb dózisban is hatékony, célmolekuláját tartósabban blokkolja, és kevésbé hajlamos nem kívánt célpontokhoz kapcsolódni. Másodszor, az A-1210477-tel ellentétben, az S63845 kevésbé kötődik a vérérszám fehérvérjéhez. Ez azért kedvező, mert a szérumfehérvérjéhez kikötődő gyógyszermolekulák a szervezetbe adva mintegy „elnyelődnek” a vérben, és a beadottnál jóval kisebb tényleges koncentrációban jutnak el a sejtek belsejébe. Az S63845 esetében kisebb ez a veszteség, tehát a beadott anyag sokkal nagyobb arányban hasznosul. E két fontos tényezőnek köszönhetően az S63845 a kísérletekben mintegy 1000-szer hatékonyabban pusztította el az MCL1-függő mielóma multiplex sejteket, mint az A-1210477.

Az S63845 molekuláris célpontjának fajlagosságát igazolandó a kutatók megvizsgálták a gyógyszerjelölt képességét arra, hogy beavatkozzon a proapoptotikus és antiapoptotikus fehérjék közötti kölcsönhatásokba. Az elvárásnak megfelelően az S63845 azt a kötőhelyet foglalta el az MCL1-en, amely a proapoptotikus fehérjék BH3 doménja számára van fenntartva, s ezzel megakadályozta az apoptózisszerkentő BAK és BAX fehérjék kötődését az MCL1-hez. Ugyanakkor az S63845 nem gátolta meg a BAK és BAX fehérjéket abban, hogy BH3 doménjuk közvetítésével más antiapoptotikus családtagokhoz, például a BCL-XL-hez vagy magához a BCL-2-höz kössenek. Ezzel a kísérlettel bizonyították, hogy az S63845 valóban az MCL1-en – és csakis azon – keresztül fejti ki apoptózisszerkentő hatását. Mivel ilyen mechanizmusú gyógyszer jelenleg még nincs forgalomban, a klinikai vizsgálatok sikere esetén az S63845 ún. első generációs gyógyszerként léphet a piacra.

(Tátrai Péter, http://mta.hu/tudomany_hirei/halalba-kergeti-a-tumorsejteket-az-uj-leukemiaellenes-szer-107322, letöltés: 2017. 5. 31.)

céggel dolgoztunk együtt: rengeteget tanultunk tőlük, a profeszionalizmusuk mindannyiunk számára példa volt.

– *Közben az intézet élére került.*

– Továbbra is kutatóként tekintek magamra. Amikor a szakmáról beszélünk, mindenkinek egyformán számít a véleménye, mindenki ötletére kíváncsiak vagyunk. A sikerünknek éppen az az egyik kulcsa, hogy tudunk csapatban dolgozni. Van, akinek menedzseri feladatokat is el kell látnia, de „alapértelmezésben” mindannyian megszállott kutatók vagyunk.

Az egyik kutatási divízió igazgatójaként kerültem ide, és majdnem két évvel ezelőtt, amikor Blaskó Gábor akadémikus nyugdíjba ment, felkértek az intézet vezetésére. Bizonyos szinten a vezetés és a kutatás különválnak. Mindkettő érdekes feladat: az is kihívás, hogy az intézetet minél hatékonyabban, minél jobb hangulatban működtessem. „Kifelé” ez presztízst jelent. De más ember lennék attól, hogy megváltozott a névjegykártyám? Nagyon remélem, hogy nem.

Silberer Vera