



Új és hatékony antivirális gyógyszerekre továbbra is szükség van

Beszélgetés Keserű György Miklós Gábor Dénes- és Széchenyi-díjas akadémikussal

A koronavírus elleni küzdelemből a magyar kutatók a határon innen és túl bőségesen kivették a részüket. Hosszan tudnánk sorolni a hazai egyetemeket és kutatóintézeteket, az ott dolgozó kutatók neveit, akik jelentősen hozzájárultak ahhoz, hogy a járvány ellen sikerrel mozgósítsuk tudásunkat, energiánkat. Keserű György Miklós akadémikus nevével olvasóik először a favipiravir koronavírus elleni sikeres hazai klinikai alkalmazásával, majd gyógyszer-tári forgalmazása kapcsán ismerkedhettek meg. Akkor már a koronavírus elleni hazai gyógyszer-kutatások egyik irányítója volt. Vele beszélgetek.

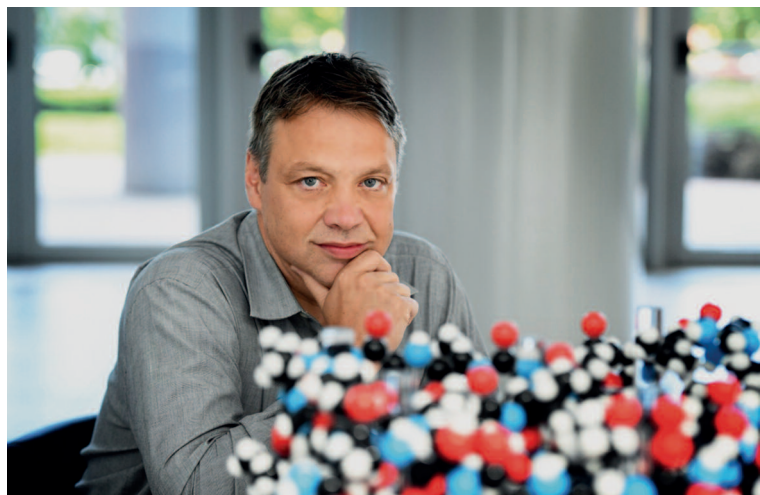
Hogy érzed magad? A járványhelyzetet tekintve most viharszünet van. Nem valószínű, hogy végleges, de reméljük, hosszú ideig tart. A koronavírus elleni hazai gyógyszerkutatások egyik irányítójaként némi elégedettséggel dőlhetsz hátra. Ha a háborút még nem is, de csatákat sikerrel nyertetek.

A járványhelyzet a tudományos élet területén szinte példátlan hazai és nemzetközi együttműködéseket hozott. A mi erőfeszítéseinket is ebben a kontextusban érdemes nézni. A globális pandémia megköveteli az összefogást, de cselekedni lokálisan, helyben kell. Egy ilyen helyzetben minden hasznosítható tudásra, infrastruktúrára, emberre szükség van, és bármennyire is hihetetlen, akiben a szándék megvan, az biztosan megtalálja a helyét, tud is segíteni. Azt hiszem, ennek jelentőségét mi viszonylag korán felismertük és a megvalósításhoz nem volt nehéz partnereket találni. Persze ez azzal járt, hogy a laborunk egy napra sem állt le, amiből viszont minden kutatási projektünk profitált. Ráadásul mindezt úgy tudtuk megszervezni, hogy az igazán komoly kockázatot jelentő első négy hullámban mindannyian egészségesek maradtunk.

Mennyire volt ez a feladat eltérő korábbi kutatásaidtól? Mennyiben jelentett a megbízatás különleges feladatot pályád során? Értem ez alatt a szakmai kihívást, illetve a logisztikai körülményeket.

A TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoportjaként számunkra nem volt kérdés, hogyan vegyünk részt a Covid-ellenes munkában.

FOTÓ: REVICZKY ZSOLT



Már az első napokban igyekeztünk feltérképezni a szóba jöhető antivirális terápiás lehetőségeket, és végül a pécsi virológus Jakab Ferencsel tettünk javaslatot a favipiravir hazai fejlesztésére. Kémiai szempontból ez a feladat nem különbözött jelentősen a mindennapi tevékenységünkötől, ipari partnereinkkel már eddig is együttműködtünk generikus hatóanyagok szintézisére szolgáló eljárások fejlesztésében. Ezekben a projektekben azonban a mi munkánk a laboratóriumi fejlesztés szintjén véget ért. Jelen esetben viszont az eljárásfejlesztésnek egészen az üzemi léptékig kellett eljutnia, ehhez pedig megfelelő tapasztalatokkal rendelkező partnerekre volt szükség. A feladat megvalósítására az Első Vegyi Industria Zrt., a Richter Nyrt. és a Meditop Kft. részvételével konzorciumot szerveztünk, amelyet az Innovációs és Technológiai Minisztérium támogatott. Megtisztelő volt számomra, hogy lehetőséget kaptam a konzorcium vezetésére, és örömmel töltött el, hogy sok régi és jelenlegi kollégával dolgozhattam együtt. Nem tagadom, hogy a járvány pusztítását érzelve érzelmileg is megérintett a feladat, annál is inkább, mert valaha édesapámnak is a veszélyhelyzeti gyógyszerellátás volt a szakterülete.

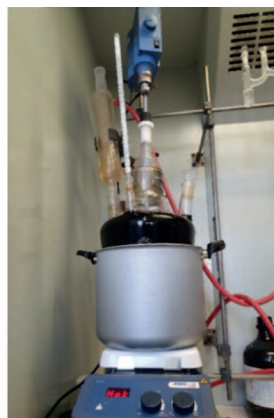
Összefoglalnád röviden az elért eredményeiteket és a munka folytatását?

Egy gyógyszerhatóanyag előállítására alkalmas eljárás kidolgozását a laboratóriumban kell kezdeni. Ezt követi a méretnövelés első lépése, ami már nagyobb léptékben és így nagyobb mennyiségben teszi lehetővé a hatóanyag előállítását. Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerhatóanyagot pedig szigorúan ellenőrzött körülmények között, kiterjedt minőség-ellenőrzés és minőségbiztosítás mellett kell előállítani.

A favipiravir-fejlesztés annak ellenére, hogy egy viszonylag egyszerű molekuláról van szó, rendkívül sok kihívással járt. Egyrészt azért, mert a hatóanyag előállítására számos lehetőség kínálkozott, és viszonylag rövid idő alatt kellett megtalálnunk ezek közül a legjobbat. Másrészt a Covid-19 járvány jelentette korlá-



50×



30×



A favipiravir előállítására
alkalmas eljárás
egy lépésének méretnövelése

TTK:
10 g (2020. 04. 06.)

EVI Zrt.:
500 g (2020. 05. 04.)

Richter NyRt.:
15 kg (2020. 06. 08.)

tozások miatt az alap- és segédanyagok beszerzése komoly logisztikai kihívást jelent. Ráadásul a minőség-ellenőrzéshez párhuzamosan kell fejleszteni a szükséges analitikai módszereket, amelyek nélkülözhetetlenek a gyártás köztitermekei, illetve a végtermék gyógyszerhatóanyag tisztaságának és megfelelőségének megállapításában. A járvány első hullámának felfutása a rendelkezésre álló erőforrások maximális kihasználását követelte. 2020 áprilisában, mindössze egy hónap alatt jutottunk el a Magyarországon laboratóriumban előállított első favipiravir-tételhez. Májusban már a méretnövelés volt soron, amikor a laboratóriumi eszközökből az EVI Zrt. laboratóriumában félkilós méretben gyártottunk, augusztusban pedig a Richter Nyrt. félüzemében már többkilós tételben tudtunk hatóanyagot gyártani.

Ezáltal a teljes hatóanyag-fejlesztés, ideértve a szükséges analitikai, minőségbiztosítási és gyártási dokumentációt alig több mint fél évet vett igénybe. Figyelembe véve a hasonló feladatokra általában szükséges másfél-két évet, ezt elsősorban a munkatársak és a partnerek áldozatkészségének és példaértékű összefogásának köszönhetjük. A Richter által előállított favipiravir-hatóanyagot a Meditop Gyógyszeripari Kft. egy általuk kifejlesztett, azóta Ipari innovációs díjjal is elismert tabletta formájában szerezte ki.

Az olvasót persze az érdekli, mikorra lesz olyan gyógyszer, amellyel sikerrel vehetjük fel a harcot a kialakult fertőzéssel.

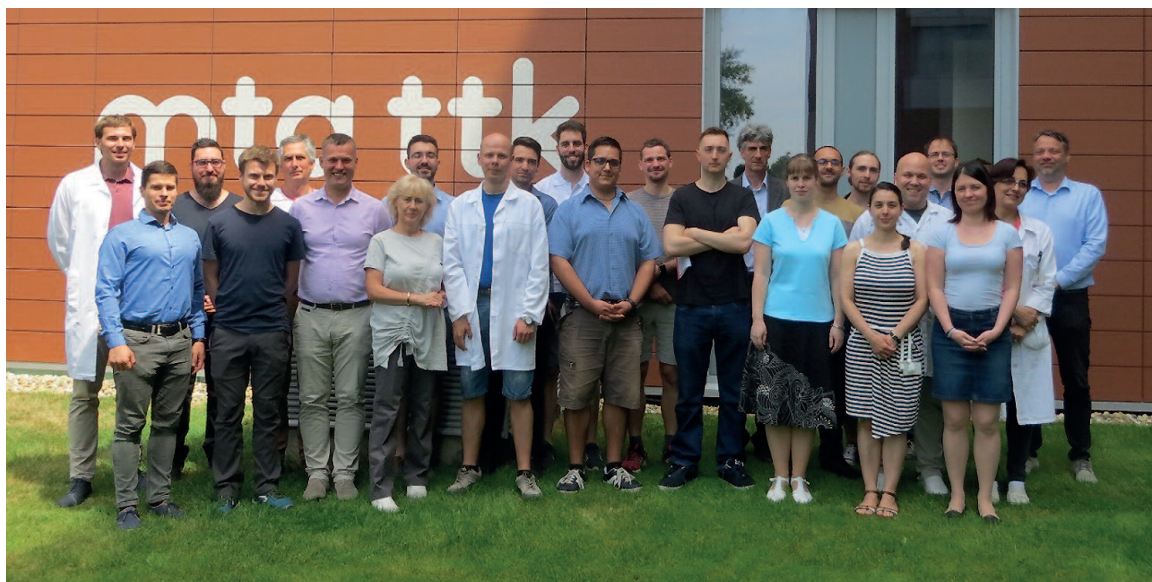
Tavaly december végén kapta meg a vészhelyzeti alkalmazási engedélyt az amerikai Gyógyszer és Élelmiszer-felügyeleti Hatóságtól (US FDA) két, szájon át szedhető vírusellenes gyógyszer, a molnupiravir és a paxlovid. A molnupiravirt eredetileg az amerikai Emory Egyetem kutatói fejlesztették és vizsgálták az influenza és a venezuelai ló-encephalitis vírus kezelésére. A koronavírus-fertőzés elleni alkalmazás lehetőségét előbb a Ridgeback Therapeutics, majd az amerikai Merck (MSD) gyógyszergyár vizsgálta. A molnupiravir a favipiravirral és a remdesivirrel azonos támadáspontú ribonukleozid gyógyszer-előanyag, amely laboratóriumi vizsgálatokban antivirális hatást mutatott számos RNS-vírussal szemben, ilyenek például a SARS-CoV, a MERS-CoV, a SARS-CoV-2, ill. a szezonális és pandémiás influenzavírusok. A gyógyszer a klinikai vizsgálatokban enyhe és közepes súlyos Covid-19 betegek körében szignifikáns módon csökkentette a kórházba kerülés és a halálozás kockázatát. 2021 októberében a Fázis 3 klinikai vizsgálatok közbenső eredményei alapján a Merck vészhelyzeti használatbavételi engedélykérelmet nyújtott be az amerikai hatósághoz újonnan diagnosztizált, magas kockázatú bete-

gek kezelésére. Bár a vizsgálat teljes kiértékelése alapján az eredetileg 50%-os hatékonyság 30%-ra csökkent, az amerikai hatóság 2021 decemberben engedélyezte a gyógyszer vészhelyzeti alkalmazását. Fontos megjegyezni, hogy a molnupiravir a vírus szaporodásában kulcsszerepet játszó egyik fehérje, az RNS-függő RNS-polimeráz enzim működését – a favipiravirhoz hasonlóan – egy hamis genetikai kód beépítésével gátolja, ezért bár a klinikai vizsgálatok alapján a mellékhatások nem voltak számottevőek, az alkalmazás során elővigyázatosságból a terhesség továbbra is kizáró oknak minősül.

A paxlovid ezzel szemben egy másik alapvető virális fehérje, a vírus legfontosabb fehérjebontó enzimjének működését gátolja. Ennek a hatóanyagnak az előzménye egy 2003-ban, az első SARS-CoV járvány idejében megkezdett projektből származó vegyület, amelynek fejlesztését végül a járvány megfékezésével leállították. Tekintettel arra, hogy a SARS-CoV-1 és 2 esetében a fő proteáz szerkezete gyakorlatilag azonos, a Pfizer kutatói a tapasztalatokat felhasználva alkották meg a paxlovid hatóanyagát. A 2020 júliusában azonosított hatóanyag klinikai vizsgálatát 2021 februárjában kezdték meg egy másik antivirális vegyülettel, a hatóanyag lebomlását gátló ritonavirrel kombinációban. A SARS-CoV-2 fertőzést teszttel igazolták, és az enyhe-közepes tünetek jelentkezését követő legkésőbb 5 napon belül elkezdtek az 5 napig tartó kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknek kezelését a tünetek jelentkezése után 3 napon belül kezdték, a kórházba kerülés és a halálozás kockázatának 89%-os csökkenését figyelték meg. A molnupiravirhoz hasonlóan súlyos mellékhatásokat a paxlovid-kezelés esetében sem tapasztaltak. Ennek alapján a gyógyszer 2021 decemberében vészhelyzeti felhasználási engedélyt kapott.

Jelenleg mindkét gyógyszert a fokozott kockázatot jelentő társbetegségekben szenvedő betegeknél (cukorbetegség, krónikus szívelégtelenség, krónikus tüdőbetegség stb.) alkalmazzák. Klinikai vizsgálatban mind a molnupiravirt, mind a paxlovidot Magyarországon is elkezdtek alkalmazni, sőt utóbbiból egy közös EU-beszerzés keretei között 50 000 kezelési egységet rendelünk is. A gyógyszerek hatékonysága szempontjából a korai kezelés kiemelt jelentőségű, ezért fontos az olcsó, gyors és pontos Covid-19 tesztek elérhetősége.

A Covid-pandémia eddigi hullámaiban rendelkezésre álló és Magyarországon is alkalmazott antivirális gyógyszerek, a favipiravir és a remdesivir sok betegnek jelentettek segítséget. A korábbiaknál hatékonyabb vírusellenes gyógyszerek elérhetővé válásával új lehetőségek nyílnak. Sajnos azonban még ezeken a



TTK Gyógyszer-
kémiai
Kutatócsoport
(fotó: MTA TTK)

gyógyszereken is van mit javítani. A paxlovid-kezelés egyik komponense, a ritonavir, a vírusellenes másik komponens, a nirmatrelvir lebomlását gátolja, ugyanakkor nem alkalmazható együtt számos szív- és érrendszeri, valamint cukorbetegség elleni gyógyszerrel. A molnupiravir pedig hatásmechanizmusa miatt nem adható terhességben. Vagyis a kutatások nem értek véget, új hatékony és biztonságos antivirális gyógyszerekre továbbra is szükség van.

Ezekbe az erőfeszítésekbe kutatócsoportunk is bekapcsolódott. A Barcelonai Egyetemen új gátlók számítógépes tervezésével foglalkoztunk, amelyeket az Oxfordi Egyetem Covid Moonshot kutatási programjában teszteltek a vírus és fehérjéi ellen. Debreceni és pécsi kollégákkal sikerült olyan vegyületeket azonosítani, amelyek egyszerre mutatnak antibakteriális és antivirális hatást: ezek a középsúlyos állapotú betegek kezelésében lehetnek előnyösek. A tervezést a kutatócsoport újonnan kifejlesztett, különleges molekulagyűjteménye is segítette, amelyet az angol Diamond Light Source részecskegyorsítóban működő szerkezetkutató munkacsoport vizsgált. A kutatások eredményeként több ígéretes molekulát találtak, amelyek kiindulópontként szolgálták a további fejlesztésekhez. Eredményeinket 2020-ban és 2021-ben a tekintélyes *Nature Communications* folyóiratban közzétettük. Munkánk fogadtatását és visszhangját az elmúlt másfél évben érkezett több mint 200 hivatkozás is jelzi.

Az emberek nehezen tudják elfogadni azt, hogy az ilyen összetett, szervezet elleni támadásokkal szemben a tudomány nem tud egyik napról a másikra, ha egyáltalán képes lesz erre valamikor, általánosan ható ellenszert felmutatni. Ez a vírus-, oltás-, gyógyszer-... szkeptikusok táborát erősíti.

A 2019 őszén kirobbant SARS-CoV-2 koronavírus-járvány már csaknem három éve van velünk. Ennyi idő alatt nemcsak a szakemberek, de a média képviselői és a laikus véleményvezérek számára is nyilvánvalóvá vált, hogy a világjárvány megfékezése nem néhány gyors csatát, hanem elhúzódó, hosszú háborút jelent. A tudomány nélkül pedig szinte sehol sem tartanánk. A példátlanul gyorsan kifejlesztett és az elmúlt egy évben egyre szélesebb körben elérhető védőoltások jelentős előrelépést hoztak a járvány elleni küzdelemben. Azonban a védőoltások önmagukban nem feltétlenül elegendők a pandémia kezeléséhez. Ennek oka a legtöbb országban 65–70%-os oltottságnál húzódó plató, az oltottak lehetséges megfertőződése és akár tünetek nélküli terjesztővé vá-

lása, továbbá a védettség korlátozott időtartama. Ezért is van szükség az antivirális gyógyszerekre. E tekintetben a tudomány előbb a meglévő szerek újrapozicionálásával (remdesivir, favipiravir), majd a korábban már azonosított gyógyszerjelöltek további fejlesztésével (paxlovid, molnupiravir) tudott a leggyorsabb választ adni. A tudomány tehát tette a dolgát, és a nemzetközi összefogásnak köszönhetően a kutatások és fejlesztések jelentőségét a megmentett emberi életek millióiban kell látnunk. Bár az igazán veszélyes hullámokon talán már túl vagyunk, a vírus a mai napig jelen van, és továbbra is megbetegedéseket okoz. A tudományunk köszönhető oltásokra és új gyógyszerekre ezért a jövőben is nagy szükségünk lehet.

Egyetemi környezetben is folytatod a kutatásokat, a kutatócsoportban szép számmal dolgoznak doktoranduszhallgatók. Mennyiben van alkalmad az oktatásban is megosztani tapasztalataidat?

Csaknem 20 év gyógyszeripari munka után döntöttem az akadémiai kutatások mellett, amiben az is nagy szerepet játszott, hogy a megszerzett tudást és tapasztalatokat szerettem volna átadni. Bár munkahelyi vezetőimnek köszönhetően az egyetemi oktatást az iparban sem kellett feladnom, sőt vezetésemmel ez idő alatt több PhD-dolgozat is született, az egyetemi, kutatóintézeti közeg lényegesen több lehetőséget ad a hallgatókkal való találkozáshoz. Természetesen továbbra is oktatok a Gyógyszertervezést a Műegyetemen, sőt az utóbbi időben már a Gyógyszerkémia tárgyban is szerepet vállaltam. Munkatársaimmal együtt büszkék vagyunk arra, hogy laborunkban jelenleg is csaknem 20 hallgató dolgozik. A gyógyszerkémia iránt érdeklődő és elkötelezett hallgatók kivételes lehetőségeket teremtenek a csoport kutatási és fejlesztési programjainak megvalósításában is.

A közelmúltban három egyetem, a Műegyetem, az ELTE és a Pécsi Tudományegyetem, valamint három kutatóintézet, a TTK, az SZBK és a KOKI részvételével megalakíthattuk a Nemzeti Gyógyszerkutató és Fejlesztési Laboratóriumot. A Nemzeti Laboratórium a preklinikai és klinikai gyógyszerkutatás és -fejlesztés területén közvetlen elérést biztosít az ipari partnerek számára Magyarország egyik legnagyobb orvosi biológiai kutatói és technológiai fejlesztői közösségéhez. A konzorciumi tagok számára együttműködési és támogatási lehetőségeket kínál gyógyszerkutatási és fejlesztési projektjeik megvalósításához, és természetesen hozzájárul a képzéshez és az utánpótlásneveléshez.



A másik nagy terület, amellyel szerintem egy tudománnyal foglalkozónak kötelessége időt szánni, a szakmai ismeretterjesztés. Nagyon sokat tettél és teszel ezen a téren. Folyamatosan találkozhattak olvasóink is az elmúlt évben lapunk hasábjain a cikkekkel, ahol beszámoltatok munkáitok eredményeiről, ezzel is próbálva a víruszkeptikusok, oltásellenesek népes táborának hatását gyengíteni, számukra pedig némi megvilágosodást nyújtani.

A járvány kezdetétől fogva kiemelt jelentőséggel kezeltük a szakmai ismeretterjesztést. A körülmények legtöbbször az online térbe kényszerítettek, de 2020-as és 2021-es Magyar Tudomány Ünnepeén is nyilvános előadást tartottam. Rendszeresen együttműködtünk a média munkatársaival, tevékenységünkről az mta.hu és az Eötvös Loránd Kutatási Hálózat honlapja is több alkalommal beszámolt. A Jakab Ferenc vezette pécsi Virologia és a szegedi Röst Gergely vezette kutatócsoport sokat tett a hiteles tájékoztatásért. A lakossági tájékoztatás hatékonysága és az ebbe vetett bizalom mellett az oltatlanok nemzetközi szinten is viszonylag magas, általában 20–30% körüli aránya mögött szociológiai és pszichológiai tényezők húzódnak meg. Ezért a közösségi médiában járványszerűen terjedő álhírek, a tényleges szakértelemmel nem rendelkező önkéntesek által készített és terjesztett álelemzések, valamint a nyilvánvalóan tudományos kérdések politikai interpretációja egyaránt felelőssé tehető. A pszichológiai tényezők között érdemes megemlíteni, hogy a médiában leginkább elterjedt anekdotikus bizonyítékok és cáfolatok aláássák a természetes veszélyérzetet, és a tájékozottság hamis érzetét kelteik. Ezért az oltási kampányok hatékonyságát a legtöbb országban 65–70% oltottságnál húzódozó plató felett még tudományos megállapításokon alapuló intenzív és transzparens tájékoztatás esetében is nehéz tovább javítani. Emiatt a védekezésben minden lehetséges eszközt, így a maszkot, a fertőtlenítést, az oltást és a gyógyszereket is fel kell használni. Nekünk, kutatóknak az a felelősségünk, hogy erre a lehető legszélesebb körben hívjuk fel a közvélemény figyelmét.

2019-ben az MTA a tagjai sorába választott. A tudós testület ma is a magyar tudomány elitjét képviseli. Tagjának lenni nagy megtiszteltetés, hazánkban és külföldön is presztízszt jelent. Úgy tűnik, az MTA-val szembeni elvárások az utóbbi időben sem csökkentek, de mintha egy kicsit megroppant volna a tekintélye. Te hogy látod ezt?

Az elmúlt évek csatározásai, a kutatóintézet-hálózat körül kialakult helyzet valóban nem tettek jót. Ugyanakkor az MTA 192., rendkívüli közgyűlése 2019-ben csaknem egyhangúan fogadta el az Akadémia megújult küldetését, amely több pontban is utal az MTA tudományos és társadalmi szerepvállalására. Eszerint az MTA a nemzet tanácsadója, amely ebben a minőségében közvetíti a tudományos kutatások eredményeit a társadalom számára. Azt hiszem, jó példa erre az Akadémia a Covid-járványban vállalt szerepe. Az ország számos fontos kérdésben, így az oktatás, az egészségügy és a környezeti fenntarthatóság területén is számíthat az MTA szakembereire, a köztestület 17 000 tagjára.

Kérdezhetlek a családról? Mivel töltöd a szabadidődet, amikor a munka mellől el tudsz szabadulni, hogy a kedvtelésednek élhess?

Három gyermekem közül egy már végzett pszichológus, ő Londonban él. Testvérei közül az idősebb most fejezi be az ELTE hebraisztika szakát, a legkisebb pedig még egyetemi tanulmányait végzi. Gyerekkorukban sokat kirándultunk, túráztunk együtt, ez a mai napig megmaradt. A túrázásban a családtagokkal, barátokkal a közös időtöltés mellett a kihívásokat is keresem, így a Kéktúra mellett a teljesítménytúrázást és a magashegyi túrákat is kedvelem. Bízom abban, hogy a járvány jelentette kockázatok csökkentével a közeljövőben a nagyobb hegyek közé is eljuthatunk.

Köszönöm a beszélgetést. Olvasóink nevében is kívánom, hogy még sok gyógyszerfejlesztési kutatásban érjete el sikereket, éljete át a felfedezés örömeit és öregbítsétek a hazai gyógyszerkutatás hírnevét! A hegyek között is vannak még meghódítható csúcsok, és a Kéktúra teljesítése sem semmi.

Kiss Tamás

Gyógyszertervezés részecskegyorsító bevonásával

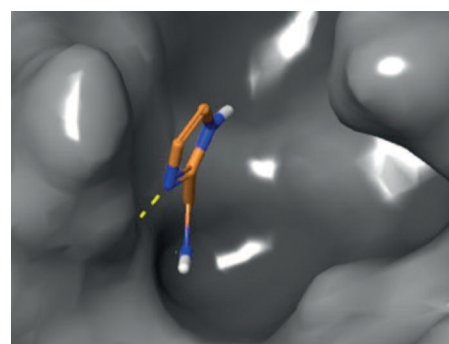
Ismeretterjesztés 2020-ban az MTA honlapján

A Természetudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoportja is részt vesz abban a kutatási programban, amely az Oxfordi Egyetem, az angliai Diamond részecskegyorsító és az izraeli Weizmann Intézet kutatócsoportjának együttműködésében a SARS-CoV-2 koronavírus fehérjéit gátolva kíván új lehetőségeket találni a Covid-19 fertőzés kezelésére.

A kutatások az AIDS-vírus elleni gyógyszerek kifejlesztése során már sikerrel alkalmazott, szerkezetalapú gyógyszertervezés szerint indultak el, amelynek során elsőként meg kellett határozni a célfehérje 3 dimenziós szerkezetét. Bár az első fehérjeszerkezetet német kutatók közölték április 24-én a *Science*-ben, a magyar kutatók részvételével működő nemzetközi konzorcium ekkor már javában dolgozott a reményteli új molekulák azonosításán. Erre a célra a kutatók egy új, hatékony eljárást dolgoztak ki, amely a molekuláris LEGO-konceptción alapul, és a fehérjéhez kötődő egyszerű molekuláris építőelemek hatékony felismerését teszi lehetővé.

A megoldás egyik lényeges eleme, hogy a magyar kutatócsoport által tervezett fragmentek nemcsak megtalálják a fehérje alkalmas üregeit, hanem ott reakcióba is lépnek a fehérjével, így beleszállnak a zsebeibe. Ezek a molekulák olyan erős és tartós kölcsönhatást alakítanak ki, amely megakadályozza a gyógyszermolekula távozását a kötőhelyről, és így a gátlás állandósul. A magyar, angol és izraeli kutatók által kifej-

lesztett molekulakészleteket az angol Diamond részecskegyorsítóban vizsgálták. A fehérje kristályait külön-külön 1250 különböző fragmentek oldatába áztatták, majd röntgendiffrakciós módszerrel meghatározták, hogy a fehérjéhez kötődő 74 fragmentek hogyan helyezkednek el a proteáz kötőzsebében.



Fehérjéhez kötött fragmentek a koronavírus fő proteázának zsebében

Az új eljárásnak és a részecskegyorsítóknak köszönhetően a méréseket kevesebb mint egy hónap alatt sikerült elvégezni. A vizsgálatok alapján a tesztelt magyar fejlesztésű reaktív fragmentek közül több is hatékonyan bizonyult, amelyek ígéretes kiindulópontul szolgálhatnak, és ezáltal hozzájárulhatnak új, Covid elleni terápiák kifejlesztéséhez. A magyar építőelemek különlegessége, hogy további referenciafehérjék működését nem gátolják, így a mellékhatások lehetősége tovább csökken.