



# Svet poleg cepiv potrebuje tudi zdravila

**Harald Schwalbe** *Kemik in biolog o zdravilu za covid-19: S cepivom želimo preprečiti bolezen, zdravilo je odgovor za obolele*

**Profesor Harald Schwalbe** s frankfurtskega inštituta za organsko kemijo in kemijsko biologijo Univerze Johann Wolfgang Goethe je predsednik mednarodnega konzorcija COVID19-NMR, ki so ga oblikovali kmalu po začetku pandemije, da bi kar se da hitro razvozlati proteinsko sestavo virusa sars-cov-2 in našli učinkovine oziroma zdravilo proti covidu-19. V konzorciju sodeluje več kot 50 raziskovalnih ustanov iz 19 držav, tudi Slovenije. Sicer je delo prof. Schwalbeja osredotočeno na uporabo jedrske magnetne resonance (NMR) pri proučevanju biomakromolekul. Z njim smo se pogovarjali, ko je v Sloveniji gostoval na konferenci Euromar o najnovejših dognanjih na področju NMR, ki jo je organiziral **Kemijski inštitut**.

**SAŠA SENICA**

**Konzorcij se je osredotočil na RNK virusa in virusne proteine, da bi našli zdravilo proti covidu. Kakšne so vaše ugotovitve in kako blizu zdravila je svet?**

Poznavanje 3D-strukture proteinov sars-cov-2 in virusnega RNK genoma omogoča, da prepoznamo funkcije teh molekul in določimo, kje in kako se nanje vežejo zdravila. Z NMR-spektroskopijo smo lahko hitro identificirali ta mesta. Koronavirus ima več kot 30.000 nukleotidov, 27 virusnih proteinov in neumno bi bilo, če se inštituti po svetu ne bi pogovarjali in usklajevali, da ne bi vsi hkrati raziskovali enakega. Vsekakor pa je bilo dobrodošlo, da je nekdo prevzel vodstvo projekta. Moja skupina koordinira konzorcij, a med nami ni pogodb, le povabilo, da si delimo podatke. Vseskozi smo v stiku tudi z raziskovalci iz drugih disciplin. Količina literature je ogromna, ne morete si zamisliti, koliko dela je bilo opravljenega v zadnjem letu in pol.

Za zdaj lahko rečem, da imamo tri RNK-tarče, na katere se določene učinkovine dobro vežejo. Nekaj idej je, ki bi jih lahko razvili v nekaj dobrega. Od nas vseh se ogromno pričakuje in zavedam se, da javnost hoče vedeti, kako daleč smo, in da po njenem mnenju nikoli ne delamo dovolj hitro. Pa vendar ne morem ničesar obljubiti. Žalostna realnost znanstvenega dela je, da moramo opraviti zelo veliko poskusov, preden kakšen uspe. Treba je biti vzdržljiv, prag,

da še prenesemo vse frustracije, pa mora biti zelo visok.

**Cepivo proti covidu-19 je bilo na voljo zelo hitro, zaradi česar je javnost zaskrbljena in nezaupljiva. Kako odgovarjate na to nezaupljivost in zakaj je pot do zdravila daljša?**

Zdravilo proti virusu hiv smo razvijali sedem let, kar je šest let manj kot zdravilo proti raku. Javnost se mora zavedati, da iz laboratorij pošljemo samo varne učinkovine. Nikakršnega smisla ni, da bi preskočili katerikoli varnostni korak. Vsekakor na trg ne smemo poslati zdravila, ne da bi poznali vseh učinkov. Poglejte primer cepiva AstraZeneca, ko je bil ugotovljen izjemno redek, a resen stranski učinek. Govorimo o 0,001 odstotka primerov, a to je dovolj, da se določena skupina ljudi s tem cepivom ne želi cepiti, kljub temu da je 99,999-odstotno varno. Zahteve po varnih cepivih in zdravilih so izjemne in preskovanje varnostnih testov bi bila stava proti sebi.

**Zakaj je pomembno, da dobimo tudi zdravilo, čeprav so tu že cepiva?**

S cepivom želimo preprečiti bolezen, zdravilo pa je odgovor za že obolele. Zdravilo je zelo pomembno tudi za prihodnost; menim, da lahko razvijemo zelo dobra protivirusna zdravila proti vsem koronavirusom, ne samo proti sars-cov-2. Če se bo čez nekaj let znova pojavil podoben virus, bo zdravilo pripravljeno in bomo imeli takojšen odgovor. To pomeni, da lahko zmanjšamo število smrtnih žrtev.

Drugi vidik pa je distribucija. Zdravilo bo v obliki kapsule, na recept bo na voljo v lekarnah. Infrastruktura za cepljenje je zahtevnejša, cepivo je treba hraniti na nizkih temperaturah. Svet vsekakor potrebuje oboje. Naš konzorcij ni sodeloval pri izdelavi cepiv, jih pa zdaj preučujemo. Med drugim spremljamo spreminjanje strukture, ko cepivo mRNK, ki ga je treba hraniti pri -70 stopinjah Celzija, segrevamo in ohlajamo.

**Nekaj kandidatov za zdravila menda že je. Remdesivir je javnosti morda najbolj znan, saj so ga uporabljali pri najbolj bolnih, čeprav menda nima veliko učinkov. Kolegi z Inštituta Maxa Plancka so**

ugotavljali molekularni mehanizem tega protivirusnega zdravila. Je zanimivo in nekoliko nenavadno. Nekaj idej imamo, kako bi ga lahko uporabili, a ne smem povedati več. Remdesivir je protivirusno zdravilo s podobnim mehanizmom, kot ga imajo nekatera zdravila proti HIV, torej inhibira virusno replikacijo. Pri tem je težava, ker lahko vpliva tudi na replikacijo človeških celic.

**Pri cepivih je veliko vprašanje učinkovitost proti različnim virusom. Kako bi bilo to pri zdravilih?**

Predstavljajte si virus in zdravilo kot ključavnico in ključ. Virusna tarča RNK proteina je ključavnica, mi moramo ugotoviti pravilne zareze ključa. Virusi so zaradi mutacij premikajoče se tarče, tako je tudi pri koronavirusih, saj že imamo različice alfa, beta, gama in delta. Ponosen sem, da lahko v dveh tednih že povemo, kakšna bi morala biti nova oblika ključa, in torej že v nekaj tednih po pojavu nove različice prilagodimo cepivo ali zdravilo, ki temelji na tehnologiji mRNK.

Razvoj zdravil je tako pomemben zaradi novih koronavirusov. Leta 2005, ob pojavu virusa sars-cov-1, je bila velika napaka, da so se vse raziskave ustavile, ko smo virus izkoreninili. Pozivam, da ne naredimo enake napake tudi zdaj, čeprav lahko s cepljenjem že letos ustavimo pandemijo in se izognemo četrtemu valu. Dejstvo je, da je sars-cov-2 le malo drugačen od predhodnika, in vse, kar smo vedeli o njem, je bilo zdaj zelo pomembno. Moramo se pripraviti na sars-cov-3, čeprav upam, da ne bo nikoli prispel.

**Torej menite, da ne bo četrtega vala, kljub različici delta?**

Delta je bolj nalezljiva, ampak zatiranje bolezni ni nič drugačno. Cepiva imamo, so varna in učinkovita tudi proti delti. Če se bo družba cepila v zadostnem deležu, lahko zatrdimo, da bomo varni tudi pred to različico. Vendar gre za dirko, ali nam bo uspelo zatreti četrti val, zato naj se ljudje cepijo čim prej. Zelo zanimiva strategija se mi zdi kombiniranje dveh različnih cepiv. Ta so odobrena za otroke nad 12 let, zato je treba spodbujati tudi cepljenje mlajših od 18 let, torej učencev in dijakov. Pouk bi moral namreč nujno po-

tekati v šolah in tu bi lahko nastal problem, če bi se okužbe širile prek te populacije. Najmlajši pa bolezen, četudi jo dobijo, očitno prebolijo skoraj brez posledic. Velik problem pri tej pandemiji so seveda bolnišnice oziroma intenzivni oddelki. Pri starejših od osemdeset let se ključni trenutek zgodi po približno 14 dneh, ko je jasno, ali bo človek preživel ali ne, mlajšim pa imunski sistem deluje bolje in so zato v bolnišnicah dlje. Cepljenje je najboljšo, kar trenut-

no imamo.

*Leta 2005, ob pojavu virusa sars-cov-1, je bila velika napaka, da so se vse raziskave ustavile, ko smo virus izkoreninili.*

*Z NMR-spektroskopijo lahko hitro identificiramo mesta,*

*na katera se vežejo zdravila.*

*Ze v nekaj tednih po pojavu nove različice virusa lahko prilagodimo cepivo ali zdravilo, ki temelji na tehnologiji mRNK.*



Harald Schwalbe meni, da je kombiniranje različnih cepiv zanimiva strategija, zagovarja pa tudi cepljenje mlajših od 18 let. FOTO UROŠ HOČEVAR