

Jaki jest stan aktualny?: Pomimo znacznych postępów w opracowywaniu nowych leków w ostatnich latach, wiele osób nadal cierpi i ostatecznie umiera z powodu różnych chorób. Schorzenia te to m.in. choroby układu krążenia (np. zawał serca), choroby zakaźne (m.in. zakażenie gronkowcem złocistym), choroby złośliwe (np. rak piersi), choroby metaboliczne (np. cukrzyca typu 2) i choroby neurologiczne (np. schizofrenia). Zachorowalność na wiele z nich rośnie – można wymienić zakażenia antybiotykooporne, wielolekooporne nowotwory, choroby lękowe i depresję – i przewiduje się dwukrotny wzrost liczby chorych do 2050 r. i koszty idące w biliony dolarów, poza oczywistym obciążeniem dla pacjentów i ich opiekunów. Dlatego istnieje silna potrzeba odkrywania nowych celów farmakologicznych i w ślad za tym nowych leków.

Jakie przeszkody napotyka rozwój leków?: Zdecydowana większość celów farmakologicznych to białka. Białka są zazwyczaj klasyfikowane zgodnie z pochodzeniem ewolucyjnym, strukturą lub funkcją, a zatem należą do „rodzin”. Niezależnie jaką rodzinę weźmiemy pod uwagę – dobre przykłady to nośniki solutów (SLC), transportery z kasetą wiążącą ATP (ABC), receptory sprzężone z białkami G (GPCR), kinazy białkowe (PK), kanały jonowe (IC) itp. – zawsze znajdziemy tam „prominentną mniejszość” bardzo dobrze scharakteryzowanych białek, a poza tym dziesiątki czy nawet setki niedostatecznie zbadanych członków. Ten „problem niemożności dopasowania leku” (*undruggability*), tj. nasz brak umiejętności znalezienia leku, który zmieniłby funkcjonalność tych niedostatecznie zbadanych białek, jest jednym z głównych wyzwań w rozwoju leków.

Jakie są powody niemożności dopasowania leku?: Powody *undruggability* są bardzo różne: (i) problemy techniczne w opracowywaniu testów – utrudniające analizę docelowego białka; (ii) powierzchnia samego białka może być bardzo obojętna, uniemożliwiając lekom prawidłowe/ściśle wiązanie; (iii) niedostępne umiejscowienie interesującego białka – uniemożliwiające dotarcie do niego leków; (iv) ogólny brak zainteresowania uczonych – specjalistów od chemii medycznej; lub (v) brak funduszy na realizację projektów mających na celu dopasowanie leków do „sierocych” białek. Szczególnie dwa ostatnie punkty sprawiają, że eksploracja nowych celów farmakologicznych – i nadawana jej waga – zależą w praktyce od przypadkowych zainteresowań garstki czołowych badaczy z dobrze wyposażonymi laboratoriami, a nie od rzeczywistej istotności medycznej.

Jakie wyzwania stoją przed rozwojem leków w kontekście nauki akademickiej?: Badania nowych potencjalnych celów farmakologicznych (często niezbadanych strukturalnie czy funkcjonalnie), związanych z powszechnie występującymi chorobami człowieka, są uznawane za „zbyt wstępne” dla finansowania ze środków publicznych. Z drugiej strony, jeśli pojawią się „wystarczające” dane, firmy farmaceutyczne natychmiast „przejmują” te potencjalne cele farmakologiczne, realizując własne programy rozwoju leków, zdecydowanie bardziej efektywne pod każdym względem niż jakiegokolwiek badania akademickie. W efekcie (poza rzadkimi wyjątkami) badania akademickie nie mogą być naprawdę oryginalne i innowacyjne. Niechęć publicznych agencji grantowych na całym świecie do wspierania projektów wysokiego ryzyka i tendencja do wspierania stereotypowych projektów w już ustalonych dziedzinach jest obecnie głównym problemem badań akademickich.

Założenia proponowanego projektu: Wtórnie aktywne transportery z podrodziny SLC35F są odpowiedzialne za glikozylację białek - ważny krok nadający białkom różnorodność struktury, fałdowania, transportu i degradacji. Transportery te powiązane są epidemiologicznie z wieloma chorobami sercowo-naczyniowymi, zapalnymi, zakaźnymi, nowotorowymi, metabolicznymi i neurologicznymi; pomimo to w większości nie wiadomo, jak te transportery właściwie działają, jak można manipulować ich aktywnością i przede wszystkim jak opracować działające na nie leki do stosowania w wyżej wymienionych chorobach. Podrodzina SLC35F jest dotknięta totalną „niemożnością dopasowania leku” – jak 70% białek należących do nadrodziny SLC. Proponowany projekt przedstawia alternatywną strategię „dopasowania niedopasowalnego”, łącząc podejścia analityczne, biochemiczne i obliczeniowe, własne i publiczne zasoby naukowe, a także lata doświadczenia kierownika, jego zespołu i współpracowników zewnętrznych. Jeśli się powiedzie, projekt ten nie tylko dostarczy wysoce skuteczne i selektywne leki ukierunkowane na transportery SLC35F, ale może również służyć jako szablon dla przyszłych projektów ukierunkowanych na „sieroce” białka z rodziny SLC i innych (nad)rodzin.

Jakie są perspektywy?: Jest to projekt typu wysokie ryzyko/wysoki zysk. Podrodzina SLC35F znajduje się w idealnym punkcie badań: wiele informacji wskazuje na jej krytyczną rolę w różnych szeroko rozpowszechnionych chorobach człowieka, jednak informacje te nie skłoniły jeszcze wielkich firm farmaceutycznych do dużych inwestycji. Proponowany projekt może stanowić punkt zwrotny w programach rozwoju leków na poziomie akademickim, nie tylko umożliwiając rozwój najnowocześniejszych leków z perspektywą prawdziwego przełomu klinicznego, ale także dostarczając kandydatów na leki charakteryzujących się autentyczną oryginalnością i innowacyjnością.