

Īpašas molekulas – jauns sākums pretvēža preparātu izveidē

“Mūsu pētījuma ceļš bija izaicinājumu pilns, taču mēs nepadevāmies un grūtais darbs ir devis augļus, kas sniedz mums gandarījumu un dod iedvesmu un spēku turpmākajiem pētījumiem”, saka pētnieks, ķīmiķis, profesors, Latvijas Organiskās sintēzes institūta (OSI) Lietderīgās ķīmijas grupas vadītājs PhD **Raivis Žalubovskis** sarunā ar Ilonu Gehtmani–Hofmani laikrakstam “Zinātnes Vēstnesis” par veikto pētījumu jaunas paaudzes pretvēža līdzekļu izstrādē.

Latvijas Zinātņu akadēmija jūsu pētījumu ir atzinusi par vienu no 2020. gada Latvijas nozīmīgākajiem sasniegumiem zinātnē. Kāda ir pētījuma galvenā ideja?

Mūsu grupa nodarbojas ar ideju ģenerēšanu un sintēzi. Katrā organismā nekas nenotiek patvaļīgi, kamēr viņš ir dzīvs, protams. Dzīvais organisms to visu stingri kontrolē, visus dzīvus procesus. Vēža šūnas patiesībā tās pašas cilvēka šūnas jau ir, bet tās ir “sajukušas prātā” un dara pavisam kaut ko citu, turklāt vairojoties. Ar tām kaut kā ir jācīnās. Visgrūtākais ir iznīcināt vēža šūnas neaizskarot veselās šūnas, lai nebūtu tā, ka vēzis ir uzveikts, bet pacients arī nomirst. Enzīmi kontrolē visus procesus un neļauj reakcijām notikt par tālu, par daudz, par maz. Enzīmi, uz kuriem koncentrējamies mēs, regulē skābumu organismā. Vienkārši pagāršojot, mēs nesajustu to skābuma starpību pēc garšas, bet tur pietiek būt mazai starpībai skābuma izmaiņā uz vienu vai uz otru pusi, lai organisms jau uzvestos savādāk, un noteiktas šūnas vairs negribētu dzīvot. Starp vēža šūnām skābums ir lielāks nekā veselām šūnām, un tieši to mēs arī izmantojam kā mērķi jaunu pretvēža preparātu radīšanā. Mēs šajā brīdī esam iemācījušies nomākt specifiskus enzīmus, kuri ir hipoksijai pakļautajās vēža šūnās un kuri kontrolē ogļskābās gāzes jeb oglekļa dioksīda ciklu, un līdz ar to arī skābuma regulēšanu. Tajā brīdī, kad mēs nomācam šos enzīmus, šim skābumam ir jāizmainās uz vienu vai otru pusi, tā dodot vēža šūnai signālu, tas ieslēdz veselu kaskādi citu procesu. Mūsu izstrādātā viela šo skābuma regulēšanu neaizskar veselajās šūnās.

Te uzreiz ir jāatkāpjas, ka tas nebūt nenozīmē, ka skābums rada vēzi. Palasot žurnālus vai vēl kaut kur, rodas tāds priekšstats, bet tas nebūt tā nav. Tas ir pilnīgi aplami.

Kāpēc izvēle skāra tieši krūts un plaušu vēža šūnas?

Mēs sākām skatīties vēža veidus, kur šis enzīms ir paaugstināts, kur viņu ir daudz vairāk nekā citās vēža formās. Protams, būtu interesanti pamēģināt ar pārdesmit citiem vēža veidiem un vēža šūnām, bet viss atduras pret finansējumu.

Aiga Grandāne šo tēmu uzsāka pētīt jau doktorantūras studiju laikā, viņai izdevās iegūt OSI studentu grantu un vēlāk arī postdoc grantu (Inovatīvu ogļskābes anhidrāzes inhibitoru kā potenciālu pretvēža vielu izstrādāšana). Tagad Anastasija Balašova ir saņēmusi OSI iekšējo finansējumu, ar kuru viņa varēs uzsākt doktorantūras studijas. Aleksandra Pustenko gadījumā tas bija daudz grūtāk, jo mums neizdevās piesaistīt publisko finansējumu šim pētījumam, tāpēc viņam nācās piedalīties komercprojektos un daļēji finansēt šo pētījumu no komercprojektos iegūtajiem līdzekļiem. Kā mēs OSI sakām, Aleksandram nācās “ar vienu roku vārtīt” disertāciju, bet ar otru roku pelnīt maizītei.

Katrai grupai ir savi komercprojekti, ar ko izdodas nopelnīt no industrijas pasūtījumiem, bet tas nav tā, ka industrija to finansē. Mēs industrijai veicam kādu darbu, un viņi mums par to samaksā. Šo finansējumu mēs kaut kā varam mēģināt izmantot zinātniskiem mērķiem. Savādāk ar finansējumu ir katastrofa! Esam rakstījuši arī neskaitāmus pieteikumus grantu konkursiem tieši par šo tēmu, un,

izņemot Aigas grantu, vienmēr tie tika noraidīti, jo “tas nav labi un šis nav labi”. Tie visi bija ERAF pieteikumi.

Te ir jāpatur prātā, ka ķīmija ir diezgan dārga nozare. Nav tik dārga kā fizika, bet tas ir atkarīgs, ko pēta fizikā. Tie paši reaģenti ir diezgan dārgi. Protams, mēs jau skatāmies to lēto reaģentu virzienā, lai to visu varētu lētāk un izdevīgāk uztaisīt, bet reizēm tomēr bez dārgiem reaģentiem mēs nevaram iztikt.

Vai ir vērojams kāds progress pretvēža terapijā pasaulē?

Protams, bet jaunas un efektīvas zāles parādās ļoti maz. Virzienu, ko mēs attīstām Latvijā, un šāda veida zāļu vielas, pasaulē vēl netiek attīstītas. Mēs esam pirmrindnieki. Šis lauks pasaulē ir brīvs. Mums ir sadarbības kolēģi Florences universitātē. Viņi arī ir ieguvuši vielu, kura ir būtiski atšķirīga no mūsu iegūtajām vielām, un kura šobrīd tiek pētīta jau klīniskajos pētījumos, bet šāda veida zāles, kādas mēs cenšamies vai mēģinām attīstīt, vēl nav nevienam. Arī mūsu ceļš, kādu izmantojam, lai iegūtu pretvēža vielas ir savā ziņā unikāls.

Cik ilgs laiks jums pagāja līdz tam, pie kā esat nonākuši šodien, un cik vēl nepieciešams, lai rezultātā iegūtu medikamentu?

Lai iegūtu medikamentu, ir vajadzīgs arī nedaudz veiksmes, bet mēs, protams, ļoti ceram, ka veiksmē būs mūsu pusē un mums izdosies novest šo pētījumu līdz galam un iegūt jaunas pretvēža zāles. Līdz šim brīdim tie ir apmēram 10 gadi, lai saprastu, kuras vielas dzīvā šūnā ir stabilas un kurām no šīm vielām piemīt terapeitiskais efekts. Tas ir pats grūtākais. Zāļu meklējumu process parasti ir ļoti, ļoti ilgs. Liekas, ka Covid-19 vakcīnu dažos mēnešos uztaisīja, bet patiesībā tās zināšanas ir krātas ļoti, ļoti ilgi. Gan “Pfizer” sadarbībā ar “BioNTech”, gan “AstraZeneca” un citiem ļoti ilgs ceļš līdz šim ir bijis. Viņi jau negaidīja šo vīrusu, viņiem bija tās milzīgās zināšanas, kas jau iepriekš ir uzkrātas. Tas viņiem ļāva tik īsā laika posmā iegūt jaunās vakcīnas. Mēs pašreiz arī esam jau uzkrājuši noteiktu zināšanu daudzumu, bet mums neapšaubāmi ir vajadzīgas vēl zināšanas, lai mēs varētu izveidot jaunas pretvēža zāles.

Vai pareizi sapratu, ka vēl būs vajadzīgi vismaz 10 gadi, lai nonāktu pie jaunā medikamenta pielietošanas terapijā?

Es domāju, ka jā – vēl vismaz 10 gadi, jo zāļu atklāšanas process ir ļoti ilgs. Par veiksmi runājot, tas ir finansējums. Ja neizdodas piesaistīt finansējumu un konkurenti aiziet priekšā ar ļoti līdzīgu rezultātu, kuru mēs esam parādījuši, ka tas ir efektīvs, tad mēs vairs nevaram pieteikt patentu. Ja nav patenta, tad mēs nevaram piesaistīt privāto finansējumu, teiksim, aiziet pie farmaceitiskās kompānijas un teikt: “Lūk, mums ir molekula. Tā ir baigi labā, kas veiksmīgi cīnās pret vēzi, un viss ir kā nākas!”, bet viņi pateiks, ka tā nav aizsargāta, ka jebkurš to var ražot. Viņi nav ieinteresēti ieguldīt naudu tajā, kas nav aizsargāts. Tas ir industrijas viedoklis.

Kā publikācijas palīdz progresēt?

No zinātniskā viedokļa ir ļoti būtiski dalīties ar informāciju. Ja kaut ko pietur kādu laiku un nublicē, lai patentētu, tad vēlāk šie rezultāti ir noteikti jāpublicē. Tā faktiski ir pieredzes apmaiņa un zinātniskā ētika. Ja tev ir rezultāti, tad nevajadzētu tos kaut kur zem tepiķa paslaucīt vai aizkumodes noslēpt, mums ir jādalās ar šiem rezultātiem. Ja tas ir fundamentāls pētījums, tad ir ārkārtīgi būtiski publicēt rezultātus, jo kāds cits var saskatīt to, ko mēs neieraudzījām, no mūsu darba iedvesmoties jauniem pētījumiem. Tādējādi zinātniskā komūna visā pasaulē var attīstīties daudz straujāk. Ja katrs to informāciju akumulēs pie sevis, mēs nekad nevarēsim plašāk attīstīties, jo

mēs mācāmies no literatūras un citiem kolēģiem, lai tā būtu Vācija, Amerika, Itālija, Somija, Zviedrija. Tas ir jo īpaši būtiski, ja šis pētījums ir veikts par publiskiem līdzekļiem, respektīvi, par nodokļu maksātāju līdzekļiem. Tas, manuprāt, ir pats galvenais. Var jau pēc vajadzības drusku piebremzēt ar rezultātu publicēšanu, bet rezultāti ir obligāti jāpublicē, pat ja tie nav tik labi, kā gribētos. Es, diemžēl, pazīstu izcilus zinātniekus, kuri izvēlas nublicēt rezultātus, jo viņi uzskata, ka tiem nav tik liela vērtība, ka netiks iekļauti labā žurnālā, ka nebūs citējamības. Manuprāt, tas ir noziegums. Tā ir mana pārlicība, ka rezultātus ir jāpublicē.

Atgriezoties pie vēža veidiem. Kuras vēža formas ir pakļautas hipoksijai?

Kā jau minēju, tās bija krūts un plaušu vēža šūnas. Ja runājam par krūts vēzi, tad jāpiemin, ka patiesībā krūts vēzis nav jau tikai sievietu problēma, bet diemžēl lielākoties ar to saskaras sievietes. Kad vēzis jau ir sācis attīstīties un nedaudz paaudzies, tas izveido tādu kā bumbuņu, kura bieži vien ļoti ātri aug.

Tika veikti specifiski eksperimenti. Biologi, ar kuriem mēs sadarbojamies, mākslīgi radīja skābekļa trūkumu, lai radītu apstākļus, kā tas ir reālā situācijā. Hipoksija ir tad, kad trūkst skābeklis. Mēs elpojam skābekli, un visās šūnās ir jābūt noteiktam skābekļa daudzumam. Mēs to ieelpojam, un tas ar asinīm tiek aizvests, kur to vajag. Vēža šūnas ir trakas. Tās vairojās tā, kā viņām nevajadzētu vairoties, un asinsvadi tām nepaspēj izveidoties. Asinsvadi ir vajadzīgi, lai pa tiem asins daļiņas aizvestu skābekli tur, kur tas nepieciešams. Līdz ar to vēža bumbuņai rodas skābekļa trūkums – hipoksija. Jāatzīmē, ka mūsu ārzemju sadarbības partneru pēdējo gadu pētījumos ir pierādīts, ka šie skābumu regulējošie enzīmi, kuri zinātniskā valodā tiek saukti par ogļskābes anhidrāzēm, ir gan tajās vēža šūnās, kur skābekļa daudzums ir nepietiekošs, gan arī tajās, kur tas ir pietiekošs.

Jūsu komandā ir iesaistīti daudzi, iespējams, topošie jaunie zinātnieki. Kā veidojat pētnieku komandas? Kā piesaistāt jauno paaudzi?

Tas faktiski ir dabīgs process. Viens nav karotājs un nevar izdarīt visu. Ir obligāti vajadzīga komanda. Tikko doktorantūru pabeigušajam un doktora grādu ieguvušajam diez vai uzreiz izdosies dabūt sev gatavu pētnieku grupu. Pieļauju, ka var būt arī atsevišķi izņēmumi, piemēram, kad vecās paaudzes vadītājs aiziet pensijā. Dabiskāks process ir, kad jaunais doktors piesaista studējošos – no sākuma bakalaura studentus. Tie paaugas – studē maģistrantūrā, tad doktorantūrā. Bet jāreķinās, protams, arī ar atbirumu, t.i., dabisko atsijāšanos, jo studenti ir dažādi. Daži atnāk uz universitāti tikai studiju gaisotnes dēļ, izbaudīt studenta dzīvi, bet nav ambīcijas kaut ko iegūt vai kaut ko tālāk attīstīt. Tādi atbirst. Faktiski grupas veidošana ir kā ģimenes veidošana, kurā viņi izaug. Protams, tur izaug arī jaunie doktori, kuri atdalās, un atkal mēģina savu grupu veidot. Protams, būs grūti savā grupā piesaistīt kādu ļoti pieredzējušu kolēģi. Ir arī tādi, kuri nevēlas veidot savu atsevišķu grupu, nevēlas nevienu vadīt. Starp citu, mēs mācāmies arī pretējā virzienā no saviem studentiem.

Ir ļoti daudzi jaunieši, kuri ir motivēti kļūt par lieliem zinātniekiem. Ļoti daudzi jaunieši ir ambiciozi. Viņi negrib palikt Latvijā. Citiem varbūt ir mērķis nepalikt Latvijā un iegūt pēc iespējas labāku izglītību. Te var pieminēt Zviedriju. Zviedrijā 99% no doktorantūras beidzējiem aiziet strādāt industrijā. Palikt akadēmiskajā vidē un kļūt par profesoru ir liels izņēmums. Profesoram ir jāreķinās, ka būs jāstrādā vairāk, būs jāstrādā ar studentiem. Industrijā ir jāstrādā daudz mazāk, bet alga ir daudz lielāka. Arī finansējumu pētījumiem tur piesaistīt ir daudz vieglāk, un tas finansējums ir daudz lielāks. Te man ir jāatzīstas, ka man reizēm pašam uzmācas doma atgriezties Zviedrijā, it sevišķi, kad saņemu kārtējo atteikumu projekta pieteikumam, kurš ir bijis gana labs, taču

nepietiekamo finansiālo līdzekļu dēļ netiks finansēts. Godīgi sakot, tādos depresīvos brīžos tā vien iezogas doma iesniegt noraidīto projekta pieteikumu Zviedrijā, kaut vai sportiskās intereses pēc.

Diemžēl daudzi kolēģu aizbrauc un neatgriežas Latvijā. Es pabeidzu doktorantūru Zviedrijā un atgriezos Latvijā, taču reizēm mani māc doma, ka varbūt tā nebija pareizā izvēle, jo ārzemēs tiešām ir daudz vieglāk. Ar šādu pašu darbu, kas ir ieguldīts, ārzemēs mēs varētu panākt daudz, daudz lielāku progresu un daudz lielākus rezultātus.

Jāpriecājas, ka vēl ir tādi entuziasti – studenti, kas nāk un darbojas laboratorijā idejas pēc, bet voluntiera darbs, vairāku gadu garumā, bieži mazina vai pilnībā iznīdē sākotnējo entuziasmu.

Kurā zāļu atklāšanas posmā sadarbojaties ar ārstiem?

Ar ārstiem mēs sadarbojamies zāļu atklāšanas pēdējās stadijās, kad jau esam nonākuši līdz klīniskajiem pētījumiem. Bieži vien medicīnas ķīmiķiem, pie kuriem es sevi pieskaitu, ienāk prātā idejas, kuras ir ļoti grūti vai pat neiespējami izskaidrot. Latvijas Zinātņu akadēmijas prezidents Ivars Kalviņš reiz teica, ka viņš esot nosapņojis viņas. Man kaut kā nesanāk neko nosapņot, un nav jau tā, ka vienmēr visas idejas strādā. Tas ir ilgstošs process. Te mēs saskaramies ar to momentu, ko ierēdņi nesaprot. Mēs neesam galdnieki vai skārdnieki. Zinātnē arī negatīvs rezultāts ir rezultāts, piemēram, bija ideja, mēs to pārbaudījām, bet tā nestrādā.

Vai izjūtat savā darbā COVID–19 radīto ietekmi? Jūsu darba vieta ir laboratorija – nevarat taču ņemt sintēzi uz mājām un to veikt virtuvē?

Tā tiešām nebūtu laba doma ķīmiķim veikt sintēzi mājās. Taču, lai mazinātu cilvēku saskarsmi, tādus darbus kā rezultātu apkopošana, atskaišu rakstīšana, literatūras studijas u. c. darbus, kur nav vajadzīga specifiska laboratorijas vide, mēs cenšamies veikt mājās, cik vien tas ir iespējams. COVID ietekmi tomēr jūt, tas traucē – ir, piemēram, zināmas problēmas ar reaģentu piegādi. Ja ir ideja, ja vajag vēl papildus reaģentu, jo gribam kaut ko pamēģināt, tad ir jāgaida. Reaģentu normālos apstākļos piegādā nedēļas vai divu nedēļu laikā, bet man ir bijušas diemžēl pamatīgas aizķeršanās – reizēm tās ir 6–8 nedēļas. **Par spīti dažām grūtībām dzīve turpinās!**

Laikrakstam “Zinātnes Vēstnesis” sagatavoja

Ilona Gehtmane–Hofmane

Avots: “Zinātnes Vēstnesis”, Nr. 1 (606), 2021. gada 25. janvāris.