

► rozdrobnienia badań. Kiedyś w rozmowie z przyjacielem z uczelni warszawskiej, którą przed laty ukończyłem, zauważyłem, że w naszych czasach studenckich na Wydziale X było siedmiu profesorów, a obecnie jest siedemdziesięciu. Kolega się oburzył, że to nie może być prawda, więc policzyliśmy. I było 67! Wielu bez tytułu profesorskiego, ale mających pełną samodzielność naukową i uprawienia także. Znam większość z tych osób, mam o nich dobrą opinię. Jednak Wydział przyjmujący na pierwszy rok studiów ok. 200 studentów rocznie, by miał prawie setkę samodzielnych pracowników nauki, prowadzących własne, odrębne od pozostałych, projekty badawcze, to jest – według mojego zdania – organizacyjny nonsens, przez który tracimy w międzynarodowej konkurencji, a także nie jesteśmy w stanie sensownie wdrożyć założeń reformy.

Przedsiębiorcy naukowcy po zreferowaniu swoich najnowszych badań na konferencjach naukowych pokazują zazwyczaj listę, często z fotografiami swoich współpracowników. To są studenci (czytaj: doktoranci) oraz stażyści (tzw. *post-docs*). Grupy są zazwyczaj liczne, powyżej 10, a czasem nawet powyżej 30 osób. Próbuje się do tych wzorów nawiązywać, ale tylko nieliczni osiągają porównywalne liczebno grupy badawcze. W ten sposób uwiadcza się słabość polskiego systemu organizacji badań. A w tym brakuje niektórych, ważnych ogniw, jak np. systemu studiów podoktorskich. Mimo to zgłaszają się do

nas kandydaci na pozycje podoktorskie, ale na większą skalę to nie działa.

Czyli, ujmując rzecz skrótowo, przeprowadzamy tę „rewolucję przemysłową” w nauce nieporadnie i tracimy mnóstwo energii na rozwiązywanie niepotrzebnie stworzonych problemów. Nie sposób ich pokrótce wymienić, ale trzeba wyraźnie sobie powiedzieć: albo stworzymy system wzorowany na najlepszych, sprawdzonych modelach ze świata, albo będziemy tkwić w więzach stworzonych pospołu przez poprzednie systemy i najnowsze reformy. Bo czyż nie jest kolejnym absurdem system karier w nauce wymuszający na wszystkich pracownikach naukowych dążenie do profesury? I to w tempie regulowanym ustawowo: tyle lat na doktorat, potem tyle na habilitację, zaś dalsze dążenie do profesury tytułarnej jest już właściwie rutynową konsekwencją poprzednich awansów.

No i pozostaje podstawowe pytanie: czy ten „przemysłowy” model organizacji badań jest tym, do czego powinniśmy zdążać? Osobiście mam wątpliwości. Ten model wymusza dążenie do produktywności (?), a to z kolei niesie ze sobą ryzyko rozmaitych wynaturzeń. Nadto skłania do formułowania projektów badawczych stosownie do istniejącej koniunktury. A ta jest tworzona przez biurokrację i odwołuje się do celów możliwych do przewidzenia. Fundamentalną zaś wartością badań naukowych jest przecież poszukiwanie nowości nieprzewidywalnych...

JANUSZ LIPKOWSKI

Towarzystwo Naukowe Warszawskie

Przełomowe odkrycia i koncepcje po II wojnie światowej

Farmacja naukowa

ROMAN KALISZAN

Nauki farmaceutyczne to właściwie zespół nauk. Matematyka, fizyka, biologia, chemia czy (w jakimś stopniu) medycyna są naukami bazowymi, podstawowymi. Farmacja łączy je wszystkie i przez to jest unikatowa. Dzięki swej interdyscyplinarności stwarza szczególne możliwości badawcze. To, że farmacja łączy różne nauki, nie znaczy, że nie muszą one być uprawiane na poziomie światowym. Uczony farmaceuta nie może być niedouczonym chemikiem, biologiem, medykiem czy fizykiem. Wiadomo, że tacy aptekarze, jak Proust czy Scheele, budowali naukową chemię. Absolutnie niedoceniany Ignacy Łukasiewicz zapoczątkował erę petrochemii i przemysłu naftowego. Jednym z pierwszych (1906) noblistów z chemii był Henri Moissan, który nagrodę otrzymał za badania nad związkami fluoru. Argentyński farmaceuta Bernardo Houssay dostał Nobla z fizjologii i medycyny za odkrycie hormonu przedniego płata przysadki. Louis J. Ignarro z USA został uhonorowany za wyjaśnienie biologicznej roli tlenu azotu. Niedawno Nobla otrzymał japoński farmaceuta Osamu Shimomura za wyizolowanie białka zielonej fluorescencji. Te przykłady ilustrują stopniowe zmiany akcentów w farmacji – z chemii w kierunku biologii.

Powszechne w nauce XIX wieku podejście redukcjonistyczne oznaczało podział farmacji na poszczególne subdyscypliny. Byli więc specjaliści od analizy leku, od technologii, syntezy itp. Podejście redukcjonistyczne charakteryzowało się gromadzeniem mnóstwa danych. Dzisiaj zresztą cała nauka jest zalana danymi. Obecnie ta produkcja danych staje się trochę jałowa. Dane mają służyć do wyciągnięcia informacji ogólnej, która może zostać wykorzystana do projektowania nowych leków lub poprawiania skuteczności (oraz dogodności) farmakoterapii. Farmacja obecnie mocno się zmienia. Współczesne nauki farmaceutyczne skupiają się na połączeniu badań eksperymentalnych, głównie analizy chemicznej i bioanalizy, z komputerowym przetwarzaniem danych, tzw. bioinformatyką czy cheminformatyką. Te metody matematycznego przetwarzania pozwalają, aby z dużych zbiorów danych, z tabel z tysiącami kolumn i tysiącami wierszy „wyłuskać” istotne informacje, potrzebne do utworzenia pewnych całości, struktur, systemów naukowych. Spośród zalewu danych nasz umysł nie bardzo umie istotne prawidłowości wychwycić. Na co dzień poruszamy się bowiem w przestrzeni dwu-, najwyżej trójwymiarowej. Tymczasem ►

► mnóstwo czynników wpływa na zdrowie ludzkie równocześnie i często przeciwstawnie. Wpływy są nie tylko różnorodne, ale i różnej wagi, siły, różnego kierunku, różnego znaczenia. Tego przy analizie danych „na oko” nie wyłapiemy. Obecnie jednak powszechnie dostępne jest odpowiednie oprogramowanie komputerowe, które potrafi z wielu rozproszonych danych wyekstrahować odpowiednią informację. Dlatego połączenie bioanalitiky z bioinformatyką zaczyna dominować w naukach farmaceutycznych.

Dzisiaj dzięki najbardziej nowoczesnym metodom analitycznym można oznaczać różnego rodzaju związki, na przykład w moczu pacjentów z nowotworem albo we krwi pacjentów z chorobami krążenia. Współczesne urządzenia analityczne są superczułe, supersprawne. Pozwalają sprawnie oznaczyć setki związków w mikro-stężeniach w każdym materiale biologicznym. Z tych informacji próbujemy wyłuskać regularności. Na przykład po zastosowaniu jakiegoś leku identyfikujemy specyficzne profile metaboliczne w krwi lub w moczu. Profile, bo jeden związek, jeden biomarker nie wystarcza do pełnej charakterystyki działania leku czy do wiarygodnej diagnostyki konkretnego schorzenia. Jeśli mamy, powiedzmy, 40–50 związków o różnych stężeniach, to staramy się rozpoznać tworzony przez nie wzorzec (obraz). Profile metaboliczne służą nie tylko diagnostyce. Są pacjenci oporni na działanie niektórych leków, na przykład standardowych leków krążeniowych. Nie wiadomo dlaczego. Próbuje się wykryć, co jest u nich charakterystycznego, że standardowa farmakoterapia okazuje się nieskuteczna.

Od pewnego czasu hasłem–kluczem w farmacji stała się nanotechnologia. Nadzieje z nią związane zdają się nieco fantastyczno-naukowe. Oczekuje się, żeby małe, sterowalne urządzenia „dowozili” lek do miejsca działania w organizmie i tam go uwalniały. Po drodze nic z tego leku nie miałyby przenikać w inne miejsca. Byłaby to więc doskonała celowana terapia: maksymalnie skuteczna i bezpieczna. Na przykład niszczone byłyby tylko komórki zmienione nowotworowo, a oszczędzane komórki zdrowe. To jest w teorii atrakcyjne. Nawet testuje się tego typu układy w modelach biologicznych. Wiadomo, że rozdrobnienie substancji stałych do wielkości nano (poniżej 100 nanometrów średnicy) pozwala na podawanie uzyskanych nanocząstek do krwi dożylnie. Klasycznych zawiesin z cząstkami stałymi nie można podawać dożylnie. Nanocząstki, np. pokryte tlenkiem żelaza, do których jest przyczepiony (fizycznie lub chemicznie) jakiś lek przeciwnowotworowy, można byłoby wstrzyknąć do krwi i nawet za pomocą pola magnetycznego kierować ich przemieszczeniami w ustroju. Teoretycznie zatem można byłoby kierować lek na pożądane miejsca, koncentrować w chorobowo zmienionych tkankach. Wszystko przedstawia się elegancko. Jednak w praktyce nie udaje się skoncentrować tych nanocząstek z przyczepionymi lekami na tyle dużo, żeby uzyskać efekt terapeutyczny. Obawiam się, że z nanocząstkami dowożącymi lek w zadane miejsce jest trochę tak, jak byśmy na ciężarówce na budowę dowozili po 2–3 cegły. Ileż tych ciężarówek musiałoby dojechać, żeby powstała budowla? Wydaje się, że bardziej obiecujące są nośniki białkowe, do których też można

przymocowywać leki. Takie białka nośnikowe można produkować jako przeciwciała przeciw konkretnym tkankom nowotworowo zmienionym. Przeciwciała z przyłączonym lekiem krążyłoby swobodnie w całym organizmie, zaś w miejscu docelowym wchodziło w reakcję antygen–przeciwciała, uwalniało wolny związek – i powstawałby efekt terapeutyczny.

Obecnie uważa się, że odpowiednio (bioinformatycznie) przetworzone dane bioanalityczne pozwolą na dobór najlepszej terapii dla danego pacjenta – na realizację farmakoterapii personalizowanej. Przecież każdy z nas reaguje inaczej na niektóre leki, używki czy trucizny. Chodzi o to, żeby pacjentów gorzej reagujących na dany lek zidentyfikować: żeby dla każdego pacjenta „skroić terapię na miarę”. Ta miara dla danego pacjenta może wywodzić się z genetyki. Tak jak mamy różny kolor oczu, tak możemy mieć zapisaną w naszym genomie różną wrażliwość na leki. Na przykład jest taki lek – *trastuzumab* – stosowany w raku sutka, który skuteczny jest tylko u około 25% populacji chorych. Kobiety mające białko receptorowe, z którym *trastuzumab* się łączy i hamuje komórki nowotworowe, mają szansę na kompletne wyleczenie. Na osoby niemające tego białka *trastuzumab* nie działa. Przed podaniem leku konieczny jest więc test genetyczny.

Coraz częściej w farmakoterapii personalizowanej stosuje się zestaw: lek + tzw. diagnostyk stowarzyszony (*companion diagnostic*). Leków, dla których wymogi testowe, diagnostyczne są konieczne, jest już w lecznictwie kilkanaście.

Personalizowana farmakoterapia to też indywidualna optymalizacja dawkowania leku. Dziś w praktyce dawkowanie jest najczęściej uniwersalne dla wszystkich pacjentów. A przecież już Paracelsus powiedział, że wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną: jest to kwestia dawki.

Paradygmat naukowej farmacji w Polsce musi się zmienić, gdyż cały czas dominuje u nas model XIX-wieczny. Model, który, nawiasem mówiąc, był powodem największych historycznie sukcesów farmacji. Tradycyjna farmacja była nastawiona na zdecydowanie chemiczne. W latach 60. XX wieku zaczęło się jednak rozwijać biologiczne podejście do farmacji i powstało pojęcie biofarmacji. Obecnie, gdy powstaje nowy produkt farmaceutyczny, nawet zawierający ten sam lek, trzeba wykazać, że będzie biorównoważny w stosunku do leków już będących na rynku. To można wykazać tylko w eksperymencie biologicznym, dokładnie w eksperymencie klinicznym na ludziach.

Owszem, dobry warsztat chemiczny jest w naukach farmaceutycznych niezbędny, ale obecnie ważniejsza od syntezy chemicznej jest analiza. Z bioanalizy wynikają najistotniejsze zastosowania i wytyczne dla nowoczesnej technologii postaci leku, dla optymalizacji farmakoterapii, czyli dla farmakoterapii personalizowanej oraz dla farmakogenetyki. Farmacja zdążyła w kierunku biologii molekularnej, bioanalizy, bioinformatyki. Takie połączenie rokuje łatwiejsze przejście naukowej farmacji w kierunku biologicznym i coraz ściślejsze powiązanie z nowoczesną medycyną.

ROMAN KALISZAN

czł. korespondent PAU, czł. rzeczywisty PAN
Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki,
Gdański Uniwersytet Medyczny