

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych w latach 1999-2017 – historia subiektywna

Chemistry – the lingua franca of the medical and biological sciences
(Arthur Kornberg, *Chemistry&Biology* 3 (1996) 3-5)

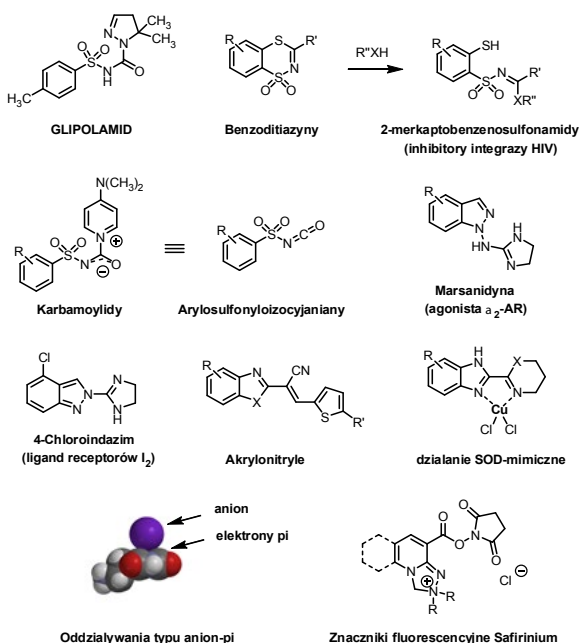
Był rok 1991, gdy – ku mojemu zdumieniu – prof. dr hab. Zdzisław Brzozowski, kierownik Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków Leczniczych zaproponował mi podjęcie współpracy naukowej z równoczesną sugestią, iż po Jego odejściu na emeryturę (co miało nastąpić w 1999 r.) mógłbym ubiegać się o kierownictwo Katedry. W tamtym czasie byłem początkującym docentem w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej, a przyczyny konsternacji nie były bezzasadne. Po pierwsze, nie pamiętałem, aby wcześniej istniała jakakolwiek współpraca pomiędzy zespołami obu tych katedr. Z jednej strony, Technologia Chemiczna Środków Leczniczych opromieniona sukcesami prof. Z. Brzozowskiego, twórcy Glipolamidu, oryginalnego polskiego leku przeciw cukrzycowego (rys. 1), z drugiej zaś, Chemia Organiczna, gdzie (przynajmniej dla mnie) poszukiwanie nowych leków stanowiło podówczas zaledwie pretekst dla prowadzenia eksperymentów natury czysto chemicznej (rys. 2). Po drugie, Profesor był surowym recenzentem mojego dorobku naukowego i przy okazji zarówno doktoratu, jak i habilitacji tego się spiraliśmy.

Po ośmiu latach to, co było zaledwie sugestią, nabrało mocy prawnej – zmieniłem afiliację. Okres adaptacji w nowym środowisku, wypełniania roli *pontifexa*, wspominam dobrze. Pracownikom pozostawiłem możliwość kontynuowania swoich wątków badawczych, zapraszając zarazem młodzież do podjęcia współpracy. Operacja przebiegła bezboleśnie, bowiem starsi pracownicy – prof. I. Kozakiewicz

i prof. F. Gajewski już wkrótce mieli przejść na emeryturę. Profesor Z. Brzozowski natomiast, przez kolejne dziesięć lat pozostawał najwartościowszym członkiem zespołu badawczego – zdobywał granty KBN i w części chemicznej realizował je niemal samodzielnie. Badania biologiczne syntezowanych przez Profesora pochodnych benzoditiazyny i uzyskiwanych za ich pośrednictwem unikatowych 2-merkaptobenzenosulfonamidów (rys. 1) prowadzone były w Narodowym Instytucie Raka (NCI) w USA. Tu także rozpoczął się realizowany przez kilka lat we współpracy z prof. Nouri Neamatim z Uniwersytetu Południowej Kalifornii program poszukiwań leków przeciwwirusowych, uwieńczony odkryciem nowej klasy inhibitorów integrazy HIV, określanych w piśmiennictwie fachowym akronimem MBSA's (2-MercaptoBenzeneSulfonAmides) i uzyskaniem dwóch patentów krajowych.

Szuflady i regały magazynowe Katedry zalegały także zsyntezowane wcześniej sulfonamidy, które – na pozór – były już bezwartościowe. W dobie racjonalnego poszukiwania nowych leków najsukuteczniejszym sposobem odkrywania struktur wiodących (kandydatów na nowy lek) okazuje się skrining biologiczny tysięcy związków, którymi dysponują laboratoria przemysłowe i ośrodki akademickie. Nawiązaliśmy zatem współpracę z zespołem prof. Claudiu Supurana z Uniwersytetu we Florencji, który opracował metodykę identyfikacji inhibitorów anhidrazy węglanowej, w tym błonowych izoform hCA IX i hCA XII, którym przypisuje się udział w patogenezie niektórych chorób nowotworowych. Anhidrazy błonowe powodują zakwaszenie mikrośrodowiska nowotworu, co wiąże się z progresją i złym prognozowaniem przebiegu choroby. Sulfonamidy, takie jak acetazolamid, hamując aktywność hCA podwyższają pH środowiska, a w konsekwencji ograniczają wzrost i inwazyjność nowotworu. Wiele spośród zsyntezowanych w Katedrze sulfonamidów wykazało właściwości hamujące jedną z 15 znanych izoform hCA, zatem epizodyczny kontakt z profesorem C. Supuranem rozwinął się w program wieloletniej współpracy.

W kręgu naszych zainteresowań pozostawały także arylosulfonylomoczniki, których reprezentantem jest Glipolamid. Sęk w tym, iż związki tego typu otrzymywane są na drodze reakcji amin z arylosulfonyloizocyjanianami, których synteza wymaga zastosowania chloru i fosgenu – gazów niebezpiecznych w miejscu pracy i środowisku naturalnym człowieka. W 2006 r. opracowaliśmy zatem nietoksyczne, bezpieczne w użyciu zamienniki arylosulfonyloizocyjanianów o strukturze karbamoylidów, których synteza wyklucza użycie chloru i fosgenu (rys. 1). Odkrycie to ma szczególne



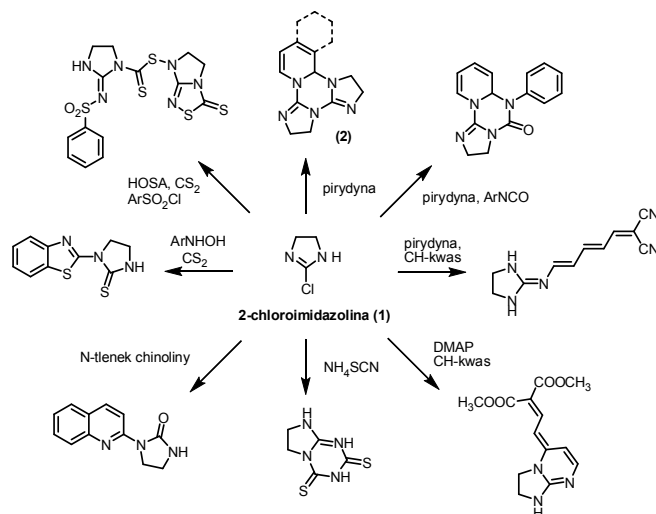
Rys. 1. Związki heterocykliczne zsyntezowane w Katedrze

znaczenie w kontekście zasad *zielonej chemii*, której zadaniem jest projektowanie procesów technologicznych, ograniczających do minimum stosowanie substancji toksycznych. Jak każdy wynalazek, strukturę, sposób otrzymywania i zastosowania praktyczne karbamoylidów powinniśmy opatentować. W tamtym czasie jednak dominowała presja na zdobywanie punktów KBN/MNISW oraz wyścig po IF, więc wysłałmy publikację do druku, zanim ktokolwiek zdążył pomyśleć o patencie.

Większą roztopność wykazaliśmy w kolejnych latach, zgłaszając patenty na ochronę praw do marsanidyny i jej analogów – nowych połączeń imidazolinoliny o selektywnym wpływie na receptory α_2 -adrenergiczne (rys. 1).

Imidazolinoliny – częściowo uwodorniony imidazol – przez wiele lat stanowiła kwintesencję mojego życia zawodowego. Bezpośrednio po doktoracie podjąłem badania nad transformacjami 2-chloroimidazolinoliny (rys. 2, związek **1**), których urok tkwił w nieprzewidywalności – o mechanizmach prowadzonych reakcji mogłem dywagować dopiero po ustaleniu struktury produktów. Przykładowo, reakcja związku **1** z pirydyną prowadzi do dearomatyzacji pierścienia heterocyklicznego z wytworzeniem związku **2**, co wymaga dostarczenia energii. Tymczasem – wbrew intuicji chemika – obserwowałem wydzielanie ciepła, bowiem cyklotrimeryzacja miała przebieg egzotermiczny. Przy bliższym oglądzie okazało się, że bilans energetyczny procesu pozostaje w zgodzie z zasadami termodynamiki chemicznej i jest rezultatem nagromadzenia energii w cząsteczce 2-chloroimidazolinoliny. W przyrodzie podobnym magazynem energii jest ATP.

W latach 80. ubiegłego wieku uchodziłem co prawda za specjalistę w dziedzinie chemii związków heterocyklicznych, lecz brakowało partnera – biologa, który tchnąłby w moją pracę ducha chemii medycznej. Oczekiwaną muzą okazał się prof. Pascal Bousquet z Uniwersytetu w Strasburgu, neurobiolog, który w dogłównie brzuszno-bocznym obszarze rdzenia przedłużonego (*rostral ventrolateral medulla*, RVLM) odkrył białka rozpoznające strukturę pierścienia imidazolinoliny i nazwał je receptorami imidazolinowymi. Według Profesora receptory imidazolinowe I_1 , nie zaś jak dotąd sądzono receptory α_2 -adrenergiczne miałyby być odpowiedzialne za hipotensyjne właściwości imidazolinowych leków krążeniowych o ośrodkowym mechanizmie działania, takich jak klonidyna. W środowiskach neuroanatomów, neurochemików i farmakologów rozpętała się burza, woda na młyn chemików medycznych zajmujących się syntezą związków imidazolinowych. Rozstrzygnięcie sporu wymagało bowiem pozyskania nowych, selektywnych ligandów receptorów imidazolinowych I_1 lub α_2 -adrenergicznych (selektywność I_1/α_2). W latach 80. ubiegłego wieku wprowadzono do leczenia rilmenidynę i moksonidynę – leki selektywnie blokujące receptory imidazolinowe I_1 . Sukces naszego zespołu polegał natomiast na otrzymaniu marsanidyny, pochodnej imidazolinoliny o niespotykanym dotąd współczynniku selektywności $I_1/\alpha_2 = 3864$, co potwierdziły badania powinowactwa receptorowego przeprowadzone w zespole prof. Alana Hudsona z Uniwersytetu Alberta w Edmonton oraz badania aktywności wewnętrznej z użyciem rekombinowanych receptorów α_{2A} -adrenergicznych w zespole prof. Miki Scheini-



Rys. 2. Transformacje 2-chloroimidazolinoliny (1)

na z Uniwersytetu w Turku. Wyniki tych badań zwróciły z kolei uwagę prof. Mervyna Maze z Imperial College, głównego anesteziologa Westminster Hospital w Londynie, który badał przydatność agonistów receptorów α_2 -adrenergicznych, o działaniu sedacyjnym i przeciwbólowym w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Według Profesora, zastosowanie tej klasy leków w znieczuleniu ogólnym powinno umożliwić ograniczenie dawki opioidów i benzodiazepin, zwłaszcza u pacjentów utrzymywanych w śpiączce farmakologicznej. Niestety, w badaniach *in vivo* marsanidyna i otrzymane przez nas analogi tego związku nie wykazały działania sedacyjnego, wywoływały natomiast silny efekt hipotensyjny, potwierdzony badaniami zespołu prof. Apolonii Rybczyńskiej z Katedry i Zakładu Patofizjologii GUMed z użyciem szczurów SHR. Tak więc, otrzymaliśmy nowe związki imidazolinowe o działaniu przeciwnadciśnieniowym, pozbawione niepożądanego działania sedacyjnego, które stanowi istotną wadę znanych leków krążeniowych o ośrodkowym mechanizmie działania. Współpraca w tym zakresie zaowocowała dwoma patentami krajowymi i jednym zgłoszeniem patentowym PCT (*Gazeta AMG* 11/2009, s. 18). Profesorowie Pascal Bousquet, Mervyn Maze i Claudiu Supuran odwiedzili Katedrę i Wydział z wykładami, które wygłosili podczas uroczystych sesji naukowych z okazji 50-lecia i 60-lecia Wydziału Farmaceutycznego.

W trakcie badań zależności pomiędzy strukturą pochodnych imidazolinoliny, a ich aktywnością biologiczną zidentyfikowaliśmy także związki, których reprezentantem jest 4-chloroindazim (rys. 1), o wysokim powinowactwie do receptorów imidazolinowych I_2 . Z gąszczu badań biologicznych, dotyczących funkcji fizjologicznych receptorów I_2 , wyłania się interesująca perspektywa zastosowania analogów indazimu w zwalczaniu bólu chronicznego.

Kolejnym wątkiem badań prowadzonych we współpracy z partnerem zagranicznym były poszukiwania potencjalnych leków przeciwnowotworowych w grupie azoli. Wraz z zespołem prof. Patricka Bednarskiego z Uniwersytetu w Greifswaldzie opisaliśmy pochodne akrylonitrylu (rys. 1), które inicjują proces apoptozy komórek nowotworowych



Pracownicy Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, rok 2007. Siedzą od lewej: prof. Elżbieta Pomarnacka, prof. Franciszek Sączewski, prof. Zdzisław Brzozowski. Stoją od lewej: dr Jarosław Sławiński, Marian Goyke, Aneta Wera, dr Anita Kornicka, Halina Pachowska, mgr inż. Piotr Tabin, mgr Wojciech Borowik

poprzez uwalnianie czynników apoptogennych (cytochromu c) z mitochondrium oraz indukcję inicjatorowej kaspazy-9 i egzekutorowej kaspazy-3. Na kanwie tej współpracy otrzymaliśmy także związki cytotatyczne o strukturze kompleksów miedzi(II) z ligandami heterocyklicznymi (rys. 1). Połączenia te naśladują działanie dysmutazy ponadtlenkowej (Cu, Zn-SOD), enzymu, który rozkładając jon ponadtlenkowy zapobiega uszkodzeniom komórek przez reaktywne formy tlenu (ROS).

Istotą oddziaływania leków z celami biologicznymi jest proces rozpoznania molekularnego przy udziale wiązań niekowalencyjnych. Badaniem tych oddziaływań i odwzorowaniem układów biologicznych w skali dostępnej dla chemików-syntetyków zajmuje się chemia supramolekularna. Naszą uwagę zwróciły procesy rozpoznania i transportu anionów przez błony biologiczne. Otrzymane na drodze syntezy chemicznej receptory wiążące aniony mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu schorzeń o charakterze kanałopatii, takich jak mukowiscydoza – choroba genetyczna, której przyczyną jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę kanału chlorkowego CFTR. W naszej pracowni otrzymaliśmy szereg pochodnych kwasu cyjanurowego wiążących aniony chlorkowe, bromkowe oraz jodkowe za pośrednictwem oddziaływań typu anion-pi (rys. 1). Zbadanie struktury układów gospodarz-gość i potwierdzenie natury obserwowanych oddziaływań typu anion-pi (sprzecznych z intuicją chemiczną, gdyż elementy naładowane ujemnie – aniony i elektrony wiązań pi – powinny się odpychać) było możliwe dzięki współpracy z zespołem prof. M. Gdaniec z Zakładu Krystalografii Wydziału Chemii UAM w Poznaniu oraz zespołem chemików kwantowych, kierowanych przez prof. Antonio Frotera z Uniwersytetu Wysp Balearów w Palma de Mallorca. Kolejnym celem, do którego zmierzamy, jest otrzymanie pochodnych kwasu cyjanurowego o wyższej lipofilowości, umożliwiających transport anionów przez błony biologiczne.

W ostatnich latach obserwujemy burzliwy rozwój technik fluorescencyjnych, wykorzystywanych między innymi na gruncie nauk biomedycznych. Pracownicy naszej Katedry odkryli nową klasę sensorów fluorescencyjnych amin alifa-

tycznych i formaldehydu. Otrzymane barwniki *Safirinium-P* i *Safirinium-Q* (rys. 1) posłużyły następnie do syntezy znaczników fluorescencyjnych, z myślą o zastosowaniu w analizie farmaceutycznej, medycynie pracy i badaniach biotechnologicznych. Przydatność w biotechnologii została potwierdzona przez zespół prof. Michała Obuchowskiego z Zakładu Bakteriologii Molekularnej Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed, który wykorzystał nasze znaczniki w celu wizualizacji sporów *Bacillus Subtilis* w procesie opracowywania szczepionek jadalnych. Struktura, metody otrzymywania i przykłady zastosowań barwników *Safirinium* są przedmiotem patentu (*Gazeta AMG* 4/2016, s. 23).

Podsumowując działalność naukowo-badawczą Katedry należy podkreślić wpływ zrealizowanych projektów na rozwój zawodowy pracowników i doktorantów: tytuł profesora uzyskała dr hab. Elżbieta Pomarnacka, stopień doktora habilitowanego nadano dr. Jarosławowi Sławińskiemu i dr. Anicie Kornickiej, a stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała: mgr inż. Anita Bułakowska, mgr Ewa Kobierska, mgr inż. Ewa Dziemidowicz-Borys, mgr Jarosław Sączewski, mgr Łukasz Balewski, mgr Anna Makowska i mgr inż. Martyna Korcz. Wyrazy uznania za rzetelną pracę naukowo-badawczą należy skierować także pod adresem byłych pracowników Katedry: prof. dr hab. Elżbiety Pomarnackiej, dr. hab. inż. Marka Koniecznego, dr inż. Aleksandry Wasilewskiej i mgr inż. Piotra Tabina.

Obok 8 patentów, opisane powyżej rezultaty badań zostały upowszechnione w ponad 120 publikacjach pełnotekstowych. Członkowie zespołu są także autorami szeregu monografii w opracowaniach encyklopedycznych: *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* i *Encyklopedia of Reagents for Organic Synthesis* oraz publikacji przeglądowych w czasopiśmie *Expert Opinion on Therapeutic Patents*.

W tym czasie, dzięki funduszom grantowym, dotacji ministerialnej i programowi KNOW, Katedra została wyposażona w nowoczesną aparaturę naukowo-badawczą – spektrofotometr FTIR, UV-Vis, spektrofluorymetr, aparat HPLC-MS, urządzenie do potencjometrycznego miareczkowania oraz chromatotrony. Widma NMR, niezbędne dla określania struktury szkieletu węglowodorowego nowych związków, wykonujemy natomiast odpłatnie w ośrodkach akademickich Gdańska (PG) i Krakowa (Wydział Farmaceutyczny UJ).

Katedra prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów IV r. farmacji w ramach przedmiotów *synteza środków leczniczych* (75 godz.) oraz *biotechnologia farmaceutyczna* (30 godz.). Celem pierwszego jest zapoznanie przyszłych farmaceutów z metodyką poszukiwania nowych leków (z elementami komputerowego modelowania molekularnego) oraz procesami chemicznymi i syntezą substancji leczniczych. Drugi natomiast dotyczy podstaw biotechnologii farmaceutycznej, z uwzględnieniem metod otrzymywania, struktury i mechanizmów działania leków biologicznych. Substancje lecznicze otrzymywane na drodze syntezy chemicznej i leki biologiczne tylko na pozór należą do odrębnych światów – świata chemii i świata biologii. Z tą myślą przytoczyłem tytuł artykułu prof. Arthura Kornberga z Zakładu Biochemii Uniwersytetu Stanforda, laureata Nagrody Nobla w dziedzi-

nie medycyny. Być może warto pokusić się o jego przedruk w *Gazecie AMG*, bowiem coś jest na rzeczy, skoro syn profesora A. Kornberga, profesor Roger Kornberg z Zakładu Biologii Molekularnej Uniwersytetu Stanforda, laureat Nagrody Nobla w dziedzinie chemii, w jednym z wywiadów *discusses how the boundaries between scientific disciplines have become blurred and yet chemistry remains the 'queen of all science'*,

and how terribly important it is for everyone to have a basic understanding of chemistry.

(www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2006/kornberg-interview.html).

prof. Franciszek Sączewski,

kierownik Katedry i Zakładu Technologii Chemicznej Środków Leczniczych

Prof. Karaszewski liderem Global Health Working Group



Global Young Academy – Światowa Akademia Młodych Naukowców utworzyła w swoich strukturach Global Health Working Group, której celem jest opracowywanie rozwiązań dotyczących najważniejszych problemów zdrowia człowieka w odniesieniu do medycyny klinicznej, zdrowia publicznego i środowiskowego oraz socjologii medycyny podejmowanych z inicjatywy samej Akademii lub w następstwie prac prowadzonych przez WHO, G20 lub Komisję Europejską. Pierwszym liderem zespołu został prof.

Bartosz Karaszewski, kierownik Katedry Neurologii GUMed.

Global Young Academy została utworzona w 2010 r. ze wsparciem IAP – Światowej Sieci Akademii Nauk (skupiającej akademie nauk poszczególnych krajów, w tym Polską Akademię Nauk), Niemieckiej Narodowej Akademii Nauk – Leopoldiny i Berlińsko-Brandenburskiej Akademii Nauk i Humanistyki w następstwie międzynarodowej inicjatywy podjętej na Światowym Forum Ekonomicznym w Davos. GYA



– traktowana jako czołowy reprezentant młodszego pokolenia naukowców – na bieżąco współpracuje z najważniejszymi organizacjami kształtującymi politykę naukową na świecie, w tym UN Secretary General's Scientific Advisory Board, IAP – the Global Network of Science Academies, Global Research Council, EU's Joint Research Center, ICSU – International Council for Science. W składzie Global Young Academy, ograniczonym do 200 miejsc dla przedstawicieli wszystkich nauk przyznawanych na podstawie cyklicznie organizowanych konkursów, zasiada obecnie trzech reprezentantów polskich instytucji naukowych. Więcej na <https://globalyoungacademy.net/activities/global-health>. ■

Gotowi do STARTu? – Start! – rusza konkurs o prestiżowe stypendia FNP

Do 31 października br. młodzi naukowcy z całej Polski mogą ubiegać się o prestiżowe stypendium START przyznawane przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej.

Program START jest największym i najstarszym w Polsce programem stypendialnym dla naukowców. Jego celem jest wsparcie finansowe najzdolniejszych młodych badaczy przed trzydziestką w trudnych początkach kariery, tak aby mogli oni w pełni poświęcić się pracy naukowej. Każdy laureat może liczyć na wsparcie w wysokości ponad 20 tys. zł rocznie. Stypendium można przeznaczyć na dowolny cel.

Stypendia START to sposób na zatrzymanie najzdolniejszych młodych badaczy „w nauce” i zachęcanie ich do kontynuowania kariery naukowej. Dla stypendystów to prestiż i też pomoc, żeby nie musieli dorabiać, tylko rzeczywiście mogli się skupić na pracy badawczej – mówi prof. Maciej Żylicz, prezes Fundacji na rzecz Nauki Polskiej.

O stypendium START mogą ubiegać się badacze reprezentujący **wszystkie dziedziny nauki**, którzy w roku składania wniosku nie przekroczyli 30 r.ż. Głównym kryterium oceny kandydata jest jakość

i oryginalność jego dotychczasowego dorobku naukowego oraz jego osiągnięcia badawcze. Program START oferuje również dodatkowo stypendium wyjazdowe, które można przeznaczyć na kilkutygodniowy pobyt w naukowej instytucji zagranicznej.

Ocena wniosków składa się z kilku etapów i jest robiona w systemie *peer review* przez uczonych, będących uznanymi autorytetami w danej dziedzinie nauki. Wnioski najpierw ocenia co najmniej dwóch ekspertów, a następnie panel ekspercki, który najlepsze z nich kieruje do recenzji. Każdy wniosek zakwalifikowany do tego etapu jest oceniany przez kolejnych trzech recenzentów. Ostateczną decyzję o przyznaniu stypendium podejmuje Zarząd Fundacji, a zatwierdza ją Rada FNP.

Stypendia START są przyznawane przez FNP od 1993 r. Do 2017 r. łącznie FNP przyznała **3 436 stypendiów** na kwotę **75,5 mln zł**. Konkurs o stypendium START jest organizowany raz w roku. Fundacja przyznaje w nim około 100 stypendiów. Współczynnik sukcesu wynosi ok. 10%. ■