

Prof. Drąg: Efektem naszych badań jest lek, który poradzi sobie z każdym koronawirusem. Teraz odkrywamy olejki eteryczne leczące Covid-19

wywiad
Joanna Dzikowska

Prof. Marcin Drąg: - Mam ogromną satysfakcję, bo wiele osób twierdziło, że nasze badania nie znajdą praktycznego zastosowania w walce z wirusem SARS-CoV-2. A tymczasem przyczyniły się do powstania leku, który jest jednym z najważniejszych w historii ludzkości.

Prof. Marcin Drąg wraz z międzynarodowym zespołem naukowców zidentyfikował w ubiegłym roku związek chemiczny, który został wykorzystany w opracowaniu leku na koronawirusa. W listopadzie Pfizer ogłosił, że zakończył testy lekarstwa. Paxlovid jest doustny i ma formę tabletki, którą należy zażywać w pierwszych dniach od potwierdzenia zakażenia Sars-Cov-2.

Zespół prof. Drąga zbadał też ponad 400 naturalnych substancji, które mogą pomóc w zwalczaniu koronawirusa. [W "Antiviral Compounds in Medicinal Plants" opublikował pracę o rdestowcu](#), a w bazie [na stronie WHO \(Światowej Organizacji Zdrowia\)](#) można już znaleźć wstępną wersję publikacji - tzw. preprint - artykułu na temat olejków eterycznych.

Rozmowa z prof. Marcinem Drągiem, kierownikiem Katedry Chemii Biologicznej i Bioobrazowania na Politechnice Wrocławskiej

Joanna Dzikowska: Co to właściwie jest, ten Paxlovid?

Prof. Marcin Drąg: Paxlovid jest inhibitorem. To oznacza, że hamuje działanie głównej proteazy koronawirusa Mpro, czyli enzymu odpowiedzialnego za namnażanie wirusa w organizmie.

Mówiliśmy o tym od marca ubiegłego roku. Naukowcy mieli wówczas dużo celów medycznych - kierunków, w których prowadzili badania nad stworzeniem leku. Mówili, że może to białko, a może tamto, może inne nada się najlepiej...

My z grupą prof. Rolf'a Hilgenfelda od początku stawialiśmy na Mpro. Spodziewaliśmy się, że powstanie lek peptydowy. A żeby był selektywny wobec Mpro i nie powodował skutków ubocznych, musi być zbudowany z nienaturalnych aminokwasów - i taki lek faktycznie powstał.

Nienaturalne aminokwasy, które nie występują u ludzi, to specjalność mojego laboratorium. Niektórzy naukowcy twierdzili, że takie badania nie mają sensu, że te związki mogą okazać się niebezpieczne, może toksyczne, ale nie mieli racji. Pfizer potwierdził nam całą technologię i pokazał, że to co robimy, ma sens przy poszukiwaniu leków.

Jakie były inne kierunki badań?

- Naukowcy szukali na przykład leków, które mogłyby reagować na białka kolca koronawirusa i tym sposobem powstrzymać nie namnażanie, ale przenikanie wirusa do komórki ludzkiej. Kierunków badawczych było dużo, ale część z nich była wątpliwa już od początku.

Dlaczego?

- Mamy trzy typy leków, które teoretycznie mogą być użyte w terapii przeciwwirusowej.

Po pierwsze, są leki oparte na przeciwciałach, które mogłyby teoretycznie "zakleić" kolce wirusa. Ale jeśli już stworzymy taką dużą, trójwymiarową strukturę, to będzie ona pasowała do jednego czy dwóch wariantów kolców. Będziemy mieli ten sam problem, z którym teraz mierzą się szczepionki oparte na tej technologii - z każdą nową mutacją tracą na selektywności i skuteczności.

Po prostu przy kolejnej mutacji lek mógłby nie zadziałać.

A koronawirus mutuje często.

- I dlatego też badania drugiego typu leków nie mają większego sensu w przypadku SARS-CoV-2. Chodzi o leki allosteryczne, w których mniejsze lub większe cząsteczki „przyklejają się” do jakiegoś białka w wirusie i zatrzymują jego działanie. Ale prowadzone badania wobec różnych wariantów SARS-CoV-2 ujawniają coraz to nowe mutacje. Nawet więc jeśli lek będzie skuteczny wobec kilku wariantów, to podobnie jak w przypadku przeciwciał, w pewnym momencie pojawią się warianty, na które nie zadziała. Będziemy mieli wtedy do czynienia z lekoopornością.

Trzeci typ leku celuje w centrum aktywne enzymu, które nie mutuje. Takie centrum ma właśnie proteaza Mpro, czy druga z badanych przez nas proteaz - PLpro. Gdyby nastąpiła mutacja takiego - jak mówią naukowcy - konserwatywnego centrum aktywnego proteazy, to byłaby ona letalna. Innymi słowy, wirus sam by siebie unicestwił.

Skąd wiedzieliście, że akurat te proteazy będą najważniejsze?

- Prowadzę takie badania od 2005 roku, a prof. Hilgenfeld, z którym współpracujemy, zajmuje się tym od ponad dwudziestu lat. Zaczynałem niedługo po pierwszej epidemii SARS-1. Wiedzieliśmy więc, że tam takie proteazy występują, że odpowiadają za namnażanie i dojrzewanie wirusa i że jeśli je zablokujemy - zatrzymamy replikację.

Jak tylko 10 stycznia 2020 roku Chińczycy opublikowali genom nowego koronawirusa, sprawdziliśmy, że ma analogiczne proteazy. Jako pierwsi na świecie potwierdziliśmy, że są identyczne z tymi z SARS-1 w centrum aktywnym, i wskazaliśmy, że mogą być optymalnym

celem dla nowego leku. Wiedzieliśmy już, że lek celujący w te enzymy będzie skuteczny w walce nie tylko z kolejnymi mutacjami SARS-CoV-2, ale także z innymi koronawirusami, które mają takie same wiodące proteazy.

No a później, z wykorzystaniem naszej autorskiej technologii HyCoSuL (Hybrid Combinatorial Substrate Library) wskazaliśmy, że tert-Leucyna, jeden z nienaturalnych aminokwasów, będzie najlepsza w strukturze potencjalnego leku do walki z wirusem.

Czytaj więcej: [Przełom na drodze do leku na COVID-19. Prof. Drąg znalazł substancję, która blokuje działanie koronawirusa](#)

Rok po naszej publikacji, Pfizer potwierdził, że w strukturze swojego leku umieścił zaproponowaną przez nas tert-Leucynę. Lek okazał się niezwykle skuteczny. Nie wierzyłem... Mamy tzw. lek panwirusowy, który pozwoli nam powstrzymać nie tylko tę pandemię, ale też kolejne, które nadejdą. To olbrzymia satysfakcja.

Bez żalu, że wielki koncern skorzystał z badań, które pański zespół udostępnił za darmo?

- My od początku stawialiśmy na działanie dla dobra społeczeństwa i wykorzystanie naszej technologii do jak najszybszego zakończenia pandemii. Co ciekawe, w Polsce na początku nikt nie był poważnie zainteresowany naszymi badaniami. Znajomy dziennikarz powiedział mi kiedyś żartobliwie, że to narzekali "lokalni znawcy wirusów" - bardzo lubię to stwierdzenie.

Czy to w sieci, czy w mediach społecznościowych twierdzono wielokrotnie, że nasze badania nie znajdują zastosowania przy projektowaniu leków czy testów diagnostycznych, ponieważ opierają się na nienaturalnych aminokwasach. Obecna sytuacja pokazuje, iż nie mieli racji i to właśnie technologia, która powstała w moim laboratorium, okazała się najbardziej skuteczna. Jesteśmy obecnie na świecie monopolistą w tego typu badaniach.

No, ale nawet gdyby ktoś uwierzył, że jesteśmy na drodze do leku, to trzeba powiedzieć szczerze; w Polsce nie było żadnych szans na opracowanie nowego typu leku od początku do końca. Nie wglębiając się w szczegóły - to olbrzymie pieniądze, zupełnie inna skala, nie wspominając o innych aspektach. Również mówiłem o tym od początku. Jedyna szansa wydawała się być w lekach retargetowanych (to znany lek, dla którego znajduje się nowe zastosowanie), ale tutaj nikomu na świecie do tej pory nie udało się nic sensownego znaleźć.

A wracając do pani pytania; cieszę się, że ktoś inny mógł skorzystać z naszych wyników, bo przy olbrzymich nakładach na badania w Polsce i na świecie od początku pandemii, bardzo nieliczne znalazły jakiegokolwiek praktyczne zastosowanie. Dodam, że oprócz tego leku, nasze badania nad SARS-CoV-2 zostały skomercjalizowane jesienią 2020 roku przez japońską firmę Peptide Institute w aspekcie diagnostyki.

Oczywiście dalej się rozwijamy i mamy coraz większą bibliotekę aminokwasów, a co za tym idzie - coraz większy materiał porównawczy na platformie do szukania leków, nie tylko przeciwwirusowych.

Czytaj też: [Wybitny naukowiec otworzył drogę do leku na COVID-19. Odkrycia nie opatentował, by świat mógł skorzystać za darmo](#)

Specjalizuje się pan w nienaturalnych aminokwasach, ale ostatnio badaliście też kłącze rdestowca japońskiego i sachalińskiego, a także wiele innych ekstraktów z produktów naturalnych. Po co?

- W ostatnim czasie zgłosiło się do nas wiele grup badawczych, które twierdziły, że mają naturalne związki działające na koronawirusa. Chcieli, żebyśmy je u siebie przetestowali na proteazach Mpro i PLpro.

To ciekawy kierunek badawczy: przekształcanie tzw. folklor science - nauki folklorystycznej - w naukę prawdziwą. Dziś mamy narzędzia do zbadania tego, co wcześniej było efektem olbrzymiej ludowej wiedzy z przeszłości. I dziś możemy wyciągać na tej podstawie solidne wnioski.

Za przykład mogę podać Chinę Youyou Tu, która kilkadziesiąt lat temu wyizolowała artemizynę - związek pochodzenia roślinnego, który okazał się skutecznym lekiem na malarię. Youyou Tu dostała za to Nagrodę Nobla z medycyny, jej odkrycie uratowało miliony osób.

Wspomniany rdestowiec to roślina znana w naturalnej medycynie wschodniej, używana m.in. w Chinach jako wspomaganie przy zakażeniach wirusowych. Badaliśmy też setki olejków eterycznych i ekstraktów aromatycznych.

Takie olejki kojarzą mi się raczej z kosmetykami, nie leczeniem.

- Olejek może być ekstraktem z drzew, krzewów, owoców, liści. Znamy różne metody izolacji aromatów, wydzielania i łączenia poszczególnych składników. To potężny dział chemii i faktycznie, w większości kojarzymy go na przykład z perfumami.

Na Politechnice Wrocławskiej związkami zapachowymi i olejkami eterycznymi zajmuje się dr inż. Daniel Strub. Miał już pewną kolekcję aromatów, a gdy opublikowaliśmy pierwszą pracę, zaczął pisać do grup badawczych na całym świecie i prosił, by wysyłali do nas olejki z całego świata. Praktycznie wszyscy byli zainteresowani, niemal natychmiast zbudowaliśmy bazę ponad 400 olejków i ekstraktów.

Jak je badaliście?

- Olejek eteryczny to mieszanina związków. Nas interesowała jedynie substancja czynna, czyli ten jeden albo dwa naturalne związki, które mają wpływ na proteazy Mpro i PLpro.

Znaleźliśmy sporo takich związków czy ekstraktów, co w pewien sposób korelowało z dostępnymi wynikami. Niektóre były wcześniej znane jako naturalne płukanki ziołowe na stany zapalne jamy ustnej, innych używano do inhalacji podczas przeziębienia.

Ale dopiero nasze badania pokazały, które konkretnie związki i jak działają na proteazy koronawirusa w zarażonych komórkach. To były pierwsze tak rozległe badania na skalę światową.

Które związki okazały się najbardziej obiecujące?

- Do badań dostaliśmy setki związków z całego świata. Lista podziękowań dla firm i laboratoriów badawczych liczy kilka stron. Umówiliśmy się jednak z pozostałymi badaczami, że nie będziemy mówić wprost o konkretnych wynikach.

Badaliśmy m.in. cyprysowate czy żywice, które naturalnie występują w Indonezji - i one okazały się dość skuteczne w hamowaniu działania proteaz. Bardzo dobre wyniki, które wielokrotnie potwierdzaliśmy, miał olejek z liści mandarynowca.

Nasza publikacja jest w dostępie publicznym, można sobie o tym poczytać. Nie chciałbym jednak podać jednej czy drugiej nazwy związku, bo zaraz te preparaty zaczną znikać z półek.

Czy dla każdego wirusa istnieje naturalny związek, który będzie jego inhibitorem?

- Tego nie wiadomo. Niemniej znamy wiele przykładów z przeszłości, że związkami pochodzenia naturalnego udało się wyleczyć różne choroby. To bardzo ciekawy kierunek badawczy, choć nieco niedoceniany w ostatnich latach.

Tymczasem Szwajcarska Agencja Produktów Terapeutycznych ostrzegła przed stosowaniem ziołowego leku wytwarzanego z jeżówki purpurowej przeciwko koronawirusowi. Uznała, że brakuje badań potwierdzających jego skuteczność.

- W trakcie pandemii COVID-19 zaobserwowaliśmy znaczny wzrost sprzedaży niektórych produktów naturalnych. Istnieją firmy, które twierdzą, że ich olejki lub mieszanki są skuteczne przeciwko koronawirusom, mimo że dostępne dane dotyczące aktywności materiałów roślinnych przeciwko wysoce zjadliwym ludzkim koronawirusom są w większości bardzo skąpe.

Nie obawia się pan, że oszuści będą sprzedawać olejki jako lekarstwo na COVID-19?

- W abstrakcie naszej pracy napisaliśmy, że wiele firm oszukuje w ten sposób i dlatego przeprowadziliśmy systematyczne badania pokazujące co działa, a co nie.

Należy oczywiście brać pod uwagę te naturalne związki, których ludzie używali od tysięcy lat, ale takie obserwacje nabierają sensu dopiero wtedy, gdy uda się je naukowo udowodnić. W porównaniu z poszukiwaniem nowego, zaprojektowanego w laboratorium leku, to dość proste badania.

Z drugiej strony, musimy mieć świadomość, że to badania nie po linii big pharma. Związki pochodzenia naturalnego są łatwo dostępne i tanie, zajmuje się nimi coraz więcej laboratoriów. Nie można ich także opatentować.

Przez te dwa lata pandemii nauczyliśmy się z pewnością jednego: że koronawirus potrafi zaatakować w kilka godzin i że potrafi być śmiertelnie niebezpieczny. Ziołowe płukanki nie pomogą, kiedy ktoś będzie już leżał w szpitalu pod respiratorem.

Chciałbym więc podkreślić, że jeśli ktoś nie jest zaszczepiony, naraża się na szybki rozwój choroby i tym samym naraża swoje życie. Bez szczepienia to wciąż olbrzymia loteria. Można rozchorować się w nocy i w kilka godzin znaleźć się na oddziale ratunkowym.

Ponad 80 procent zmarłych na COVID-19 w czwartej fali to osoby nieszczepione. To się zmieni, kiedy lek będzie już szeroko dostępny?

- Obawiam się, że nie. Po pierwsze musimy pamiętać, że ten lek ma 89 proc. skuteczności - jeśli nawet założymy, że każdy chory dostanie go w odpowiednim momencie, to wciąż 11 na 100 osób może przejść chorobę ciężko albo nawet umrzeć.

Paxlovid to lek przeciwwirusowy, który obniża ilość kopii wirusa w organizmie. Trzeba go podać jak najszybciej, kiedy występują pierwsze objawy.

Później można już tylko wyciszać układ immunologiczny, by zatrzymać burzę cytokinową. To stan, gdy liczba kopii wirusa jest już tak duża, że powoduje rozregulowanie układu immunologicznego. Organizm zaczyna walczyć sam ze sobą, stan pacjenta pogarsza się z dnia na dzień, objawy są ciężkie, często kończy się śmiercią.

Szczepienie to więc nasza tarcza ochronna. Pandemia nie jest jeszcze opanowana, jedynie łagodzimy jej skutki.

Mamy więcej zgonów z powodu COVID-19 w przeliczeniu na liczbę mieszkańców niż większość europejskich krajów.

- We Francji czy Anglii na setki tysięcy zakażeń umiera sto, czy sto kilkadziesiąt osób. W Polsce liczba przypadków śmiertelnych mnie przeraża, bo na 10-20 tys. nowych zakażeń mamy śmiertelność na poziomie 600-700 osób. To znaczy, że 3-5 proc. zakażonych umiera.

To oczywiście wynika przede wszystkim z braku szczepień. I to mnie najbardziej rozczarowało: nieodpowiedzialne podejście naszego społeczeństwa do pandemii.

Byłem ostatnio na Maderze - w Portugalii zaszczepionych jest ponad 90 proc. mieszkańców - i na każdym kroku pokazywałem certyfikat i wyniki testu. Kontrole są wszędzie. A w Polsce organizujemy Sylwestra Marzeń mimo ostrzeżeń lekarzy i naukowców. Efekt? W Zakopanem liczba przypadków wzrosła kilkukrotnie w porównaniu z resztą kraju.

Omikron jest wyjątkowo zaraźliwy.

- Ten wariant zmienił zasady gry w pandemii. Potwornie łatwo się nim zarazić, ale z drugiej strony obecne badania wskazują, iż objawy są dużo łżejsze - przede wszystkim w przypadku osób zaszczepionych. Wirus zmutował bardzo sprytnie: z powodu słabszych objawów trudniej go wykryć, lepiej się roznosi, jest po prostu skuteczniejszy.

A teraz wyobraźmy sobie, że kolejny wariant zachowa zaraźliwość omikrona, ale będzie miał śmiertelność na poziomie 30-40 proc. jak podczas epidemii MERS. Wtedy jedna na dwie osoby niezaszczone umrze.

Bo to nie jest wcale tak, że wirusy mutują tylko w jednym "kierunku". Bomba może wybuchnąć w każdej chwili i tylko szczepionki mogą nas przed nią ocalić.

Prof. Marcin Drag

Laureat Nagrody Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, tzw. polskiego Nobla.

Specjalizuje się w chemii biologicznej i medycznej. Jest wielokrotnym stypendystą Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Zrealizował wiele grantów badawczych, m.in. z budżetu Narodowego Centrum Nauki oraz polskich i zagranicznych uczelni, instytucji i organizacji finansujących zaawansowane technologie naukowe. Kilkakrotnie nagradzany Nagrodą Rektora Politechniki Wrocławskiej, a także Nagrodą Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Współpracuje z laboratorium prof. Rolf Hilgenfelda z Uniwersytetu w Lubece (Niemcy), prof. Tony Huanga w Nowym Jorku (USA), prof. Shauna Olsena w San Antonio (USA) oraz prof. Johana Neytsa (Belgia).

W Polsce diagnostyką SARS-CoV-2 zajmuje się wspólnie z laboratorium prof. Wojciecha Młynarskiego z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz prof. Agnieszki Dobrzyń z Instytutu Nenckiego PAN w Warszawie. Współpracuje także z licznymi naukowcami z Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego, a Mpro do projektów nad związkami naturalnymi pochodziło od dr hab. Małgorzaty Kęsik-Brodackiej (Sieć Badawcza Łukasiewicz).

Na Politechnice Wrocławskiej badania prowadzi przede wszystkim z członkami Katedry Chemii Biologicznej i Bioobrazowania: dr inż. Wioletta Rut, dr inż. Danielem Strubem, dr inż. Katarzyną Groborz oraz mgr. inż. Mikołajem Żmudzińskim.