

## NOVI LEKOVI – ZNAČAJ SLUČAJNOG OTKRIĆA

Larisa Đurić, Maja Milanović, Nataša Milošević, Nataša Milić  
Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za farmaciju, Novi Sad

### NEW PHARMACEUTICALS - THE IMPORTANCE OF SERENDIPITY

Larisa Djuric, Maja Milanovic, Natasa Milosevic, Natasa Milic  
University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, Novi Sad, Serbia

#### SAŽETAK

Ključni element slučajnog otkrića (serendipity) nije samo sreća već je i razmišljanje. Proces otkrića uključuje zapažanje i prepoznavanje potencijala na osnovu znanja i iskustva. Slučajna otkrića su česta u oblasti biomedicinskih nauka. Znatno broj lekova otkriven je zahvaljujući srećnom slučaju. Za otkriće grupe lekova kojima pripadaju antimikrobni agensi, lekovi koji deluju na centralni nervni sistem i antineoplastici najzaslužnija su slučajna otkrića. Osim u tradicionalnom, iracionalnom pristupu dizajnu lekova, slučajna otkrića nisu zaobišla ni neke od savremenih pristupa poput strategije repozicioniranja lekova (drug repositioning) i razvoja multitarget antitumorskih agenasa. Slučajna otkrića novih lekova mogu se podeliti na laboratorijska i klinička, u zavisnosti od toga u kojoj etapi razvoja leka i pod kojim okolnostima je došlo do spoja nepredviđenih događaja i znanja i sposobnosti istraživača. Otkriće novog leka zahteva izvrsnost u nauci u kojoj ključno mesto imaju prosvetlost, sloboda i otvorenost uma istraživača da deluje, kritički razmišlja, rizikuje i izaziva dogme.

**Ključne reči:** otkriće leka; razvoj leka; repozicioniranje leka

#### UVOD

Internacionalno prihvaćen engleski termin *serendipity* najčešće se definiše kao slučajno otkriće ili otkriće nečega za čime se nije tragal (1). U istoriji otkrića lekova postoji više razdoblja, odnosno farmaceutsko-hemijskih pristupa, od iracionalnog i ispitivanja jedinjenja prirodnog porekla, preko racionalnog dizajna, do savremenih metoda. *Serendipity* se najčešće smatra delom prvog, iracionalnog pristupa (2). Ipak, razumevanjem suštine ovog pojma, shvata se da se on provlači kroz svaku od etapa i pristupa dizajnu lekova. Stoga je cilj rada da se postigne razumevanje pojma slučajnog otkrića u oblasti pronalazanja novih biološki aktivnih molekula kao potencijalnih lekova. Takođe, prikazani su primeri najznačajnijih lekova koji su otkriveni upravo na taj način, kao i uloga i značaj slučajnog otkrića u savremenim, strogo kontrolisanim metodama razvoja lekova.

#### Definicija pojma slučajno otkriće (*serendipity*)

Pojam *serendipity* prvi put je u XVIII veku upotrebio engleski pisac Horas Valpol (Horace Walpole) i definisao

#### ABSTRACT

The key elements of serendipity are luck and contemplation. The discovery process includes the recognition of the finding potential based on knowledge and experience. Serendipitous discoveries are common in biomedical sciences. A significant number of pharmaceuticals is the result of serendipity. Drugs belonging to antimicrobial agents, central nervous system active substances as well as antitumor agents, gained great benefit from serendipity conditions. Besides in the traditional, irrational approach in the drug design, serendipitous discoveries have also played role in modern strategies, such as the drug repositioning and the development of multi-target antitumor agents. Serendipitous drugs discoveries can be classified as laboratory or clinical ones, depending on the drug development stage and the circumstances under which the combination of unforeseen events, the knowledge and skills of the researcher occurred. The discovery of a new drug is impossible without outstanding science as well as the dedication, freedom, and open-mindedness of the researcher to act, think, take a risk, and challenge dogmas.

**Key words:** drug discovery; drug development; drug repositioning

ga kao "[... otkrivanje stvari za kojima nije traganu pomoću slučajnosti i pronicljivosti...]" (3). Danas se taj izraz često upotrebljava, posebno u kontekstu naučnih otkrića, ali neretko pogrešno ili nepotpuno protumačen. U srpskom jeziku, prema *Velikom rečniku stranih reči i izraza* Ivana Klajna, termin *serendipiti* definisan je kao „slučajno otkriće“ (4), a u mnogim engleskim i španskim rečnicima na veoma sličan način, pri čemu je zajednički element svih definicija slučajnost, koja suštinski određuje ovaj pojam. Međutim, zbog toga se zanemaruje drugi suštinski element – pronicljivost, koji takođe definiše pojam (5). U pomenutom rečniku Ivana Klajna, osim pojma *serendipiti*, pronalazi se i srodan pojam *serendipitet*, koji se definiše kao „veština slučajnog otkrivanja značajnih i zanimljivih saznanja i pronalazaka“ (4). Ova dva pojma su neraskidivo povezana, jer je neophodno uzeti u obzir da nijedno naučno otkriće nije moguće ostvariti isključivo zahvaljujući srećnom spletu okolnosti, već su ključni moć zapažanja naučnika, njihove kognitivne sposobnosti i utemeljena znanja iz određene naučne oblasti da bi bili u stanju da uoče značaj pojava koje u datom momentu nisu bile predmet istraživanja. Ovakav koncept je u skladu sa citatom Luja Pastera:

„Šansa favorizuje pripremljen um“ („Chance favors the prepared mind“, Pasteur) (6). Širina uma i kreativnost naučnika neizostavni su njegovi atributi za slučajno otkriće.

Ako se uzme u obzir da je moć zapažanja esencijalna osobina svakog naučnika i element svakog otkrića, korisno je razlikovati njenu ulogu u slučajnim otkrićima i u onima koja to nisu. U otkrićima koja nisu slučajna pronicljivost vodi istraživanje od početka i rezultira zapažanjem, dok se u slučajnim otkrićima pronicljivost manifestuje nakon neočekivanog zapažanja (5). Zato je element pronicljivosti uslov da se u određenim srećnim okolnostima dođe do otkrića, dok element slučajnosti određuje da li će to biti slučajno ili namerno otkriće (5).

U ovom kontekstu, De Rond (2005) slučajno otkriće objašnjava kao uočavanje „odgovarajućih parova“ događaja koji su smisleno, ali ne obavezno kauzalno povezani (1). Prema ovom autoru, element slučajnosti ili sreće može da se odnosi na okolnosti koje su dovele do nepredviđenog otkrića nečega za čime se nije tragal (traganje za A dovede do otkrića B) i u tom slučaju je reč o pojmu slučajno otkriće. U drugom slučaju, kada otkriće nije samo posledica dobro dizajniranog istraživanja i veštine naučnika, već i neke nepredviđene i srećne okolnosti, takvo otkriće se ne može smatrati slučajnim otkrićem, već se ono definiše drugim pojmom, pseudoslučajnim otkrićem (traganje za A pod srećnim okolnostima dovodi do otkrića A) (1). Dva veoma značajna otkrića u oblasti biomedicinskih nauka mogu se svrstati u pseudoslučajna otkrića, a to su otkriće strukture dezoksiribonukleinske kiseline (DNK, Watson i Crick, 1953) i lančana reakcija polimeraze (PCR, molekularna metoda, Mullis, 1983) (1). PCR metoda je jedna od najkorišćenijih laboratorijskih dijagnostičkih metoda širom sveta, posebno u toku globalne pandemije virusa SARS-CoV-2, gde se koristi kao metoda izbora za etiološku dijagnostiku virusa (7).

Kriterijumi procene vrednosti naučnog otkrića uključuju merenje njegovog uticaja na datu naučnu oblast (meranjem citiranosti) i procenu naučnih zasluga od savremenika. Dodela Nobelove nagrade prati ovaj drugi kriterijum (8). Uzimajući u obzir neophodne kompetencije naučnika, kao i činjenicu da su neka slučajna otkrića nagrađena Nobelovom nagradom (uključujući dva navedena), doprinos slučajnih otkrića nauci ne sme biti zanemaren.

### **Istorija pojma**

Engleski pisac i istoričar Horas Valpol, kao veliki ljubitelj pisanja pisama, sa svojim prijateljem Horasom Manom (Horace Mann) razmenio je 848 pisama. U jednom od njih, 28. januara 1754, pisao mu je o slučajnom otkriću do kog je došao, i opisao ga je kao *serendipity*. Inspiraciju za svoju kovanicu pronašao je u persijskoj

narodnoj bajci „Tri princa od Serendipa“ u kojoj, putujući po svetu, tri princa retko pronalaze blaga koja traže, ali zahvaljujući svojim moćima zapažanja često dolaze do još značajnijih slučajnih otkrića (9). Serendip predstavlja staro ime za nekadašnji Cejlon, današnju Šri Lanku, a bajka je sa persijskog prvi put prevedena na italijanski pod naslovom „Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo“ (1557), a zatim i na nekoliko drugih evropskih jezika, uključujući engleski, pod naslovom „The Three Princes of Serendip“ (5).

U štampanoj formi pojam *serendipity* pojavljuje se 1875, opisan kao „poseban tip prirodne inteligencije“, a u engleskom rečniku 1909. godine. U kontekstu naučnih otkrića pojavljuje se tek u toku četvrte decenije 20. veka (5). U naučnim krugovima ovaj pojam se danas često koristi (i modifikovan, poput navedenog *pseudoserendipity*), posebno u farmaceutskoj industriji, budući da je veliki broj lekova u prošlosti pronađen upravo na ovaj način.

### **Slučajna otkrića novih lekova**

U prošlosti je slučajno otkriće imalo važnu ulogu u razvoju farmacije, a kreativnost i intuicija istraživača iz oblasti farmaceutske hemije bili su osnova za uspeh budućih lekova (10). Slučajno otkriće se najčešće vezuje za stari, iracionalni koncept otkrića i razvoja novih lekova, dok je u savremenom pristupu traganja za novim lekovima, koji se zasniva na racionalnom dizajnu molekula, koji će imati željene farmakokinetске i farmakodinamske osobine, element slučajnosti i sreće u procesu otkrivanja najčešće u potpunosti zanemaren. Osim toga, konvencionalna metodologija naučnoistraživačkog rada ne ostavlja mnogo prostora za neočekivane događaje. U eksperimentalnim naukama, kakve su i biomedicinske, eksperiment, kao njihov osnovni instrument, suštinski predstavlja nešto što je strogo kontrolisano. U eksperimentu sve varijable moraju biti strogo kontrolisane, te bi prihvatanje značajne uloge nepredviđenih faktora ili gubitak kontrole mogao da predstavlja svesno odbacivanje suštine eksperimenta i odstupanje od njegovih pravila (8).

Prema svemu navedenom, koncept slučajnog otkrića je u potpunoj suprotnosti sa savremenim pristupom otkrivanja lekova i lečenja pacijenata. Međutim, slučajna otkrića često imaju ključnu ulogu u jednom od razvijenih pristupa terapiji malignih bolesti, koja podrazumeva razvoj multitarget antitumorskih agenasa. Prema ovom pristupu, umesto kombinovane terapije, u lečenju se koristi samo jedan lek koji u svojoj strukturi sadrži više agenasa koji deluju na različite proteine uključene u razvoj tumora. Takav pristup poboljšava efikasnost terapije i komplikansu pacijenta, a smanjuje rizik od neželjenih efekata i interakcija lek-lek (11,12). Ovakvi efektivni antineoplastici, su, ipak, najčešće rezultat kombinacija farmakofora dobijenih skriningom ili slučajnim otkrićima, dok racionalni dizajn u kombinovanju odgovarajućih

postojećih farmakofora i dalje predstavlja ogroman izazov za naučnike (12).

Prema istraživanju iz 2012. godine (13), od ukupnog broja malih molekula koji predstavljaju lekove, koje je odobrila Američka agencija za hranu i lekove (Food and Drug Administration, FDA), 5,8% predstavlja slučajna otkrića, a ukoliko se uključe i molekuli koji su iz njih razvijeni i registrovani, čak 24,1% od svih lekova na tržištu ima u osnovi otkrića neki slučajni događaj (13). Ne treba isključiti mogućnost da je ovaj procenat i veći. Problem u proceni uloge slučajnog otkrića u razvoju lekova jeste i činjenica da bi neki naučnici odbili da svoje otkriće opišu kao slučajno jer se često smatra da je zasluga za otkriće u korelaciji s naporom koji je uložen u planiranje eksperimenta, njegovo pravilno izvođenje i dostizanje željenog cilja. Osim toga, osnovni oblik naučne komunikacije predstavljaju publikacije u naučnim časopisima, čija objektivna forma u maloj meri odražava ukupan eksperimentalni rad (8).

Slučajno otkriveni lekovi mogu se, prema načinu otkrića, podeliti na one koji su posledica nekih srećnih okolnosti u laboratoriji i na one čije su današnje indikacije rezultat slučajnih otkrića u kliničkim uslovima (13). Odabrani primeri iz obe grupe prikazani su u tabeli 1.

### **Slučajna otkrića lekova u laboratorijskim uslovima**

Najpoznatiji primer slučajnog laboratorijskog otkrića jeste opservacija A. Fleminga 1928. godine, koja je dovela do otkrića penicilina. Ovo je ujedno i jedan od najboljih primera pravih slučajnih otkrića, gde pronalazač poseduje obilno znanje i interesovanje iz date oblasti (mikrobiologije), kao i znatnu moć zapažanja, a u potrazi za alternativnim izvorom lizozoma pronalazi prirodni antimikrobni agens. Ipak, ovde, kao i u mnogim drugim primerima, zapažanje nepredviđenog događaja se zanemaruje i njegov značaj dolazi do izražaja tek nakon više godina (1). Osim penicilina, neki danas često korišćeni lekovi posledica su niza nepredviđenih događaja u toku eksperimenata. Tako je paracetamol razvijen iz acetanilida, čija su antipiretička svojstva otkrivena 80-ih godina XIX veka u potrazi za antihelminticima. Osim toga, ovom otkriću doprinela je još jedna srećna okolnost – greška koja se dogodila prilikom izvođenja eksperimenta. Naime, umesto planiranog naftalena, kao potencijalnog agensa protiv intestinalnih crva, primenjen je antipiretik acetanilid (14).

U slučajna laboratorijska otkrića spadaju i prototipi (a posledično i njihovi derivati) iz grupa oralnih antidijabetika, antiinfektiva, antitrombotičkih sredstava i lekova koji deluju na nervni, kardiovaskularni i respiratorni sistem (14–17). Tipičan primer pravog slučajnog otkrića iz grupe lekova koji deluju na centralni nervni sistem jeste otkriće valproinske kiseline kao antikonvulzivnog agensa (1963. godine). Valproinska kiselina je do tada korišćena kao rastvarač, a zapažanje da

svi rastvori ispitivanih potencijalnih antikonvulziva u valproinskoj kiselini imaju antikonvulzivno dejstvo dovelo je do zaključka da je zapravo ona nosilac biološke aktivnosti (5).

Ovoj kategoriji, takođe, pripadaju i neki od prvih antitumorskih agenasa, koji se i danas koriste, uključujući vinka alkaloida, alkilirajuće agense, cisplatinu i metotreksat (2,14,18,19).

Događaji koji se vezuju za otkriće vinka alkaloida odigrali su se 50-ih godina prošlog veka, a zasluge se pripisuju kanadskim istraživačima Robertu Nobl i Čarlsu Bir (Robert Noble, Charles Beer). U potrazi za oralnim antidijabeticima, u endokrinološkoj laboratoriji, Robert Nobl je zapazio, umesto delovanja sličnih insulinu, da ekstrakti biljke *Vinca rosea*, parenteralno primenjeni, kod pacova izazivaju leukopeniju i depresiju kostne srži, dok je Čarls Bir zaslužan za izolovanje jedinjenja odgovornog za ovu aktivnost, nazvanog vinkaleukoblastin, skraćeno vinblastin. U ovoj priči, nejasna je uloga drugih lica s kojima su Robert Nobl i Čarls Bir saradivali u otkriću antitumorskih svojstava vinka alkaloida. Osim toga, karakter slučajnog otkrića umanjuje i podatak da su alkaloidi vinke još 20-ih godina testirani u kontroli dijabetesa. Paralelno sa kanadskim istraživačima, farmaceutska industrija je sprovodila skrining potencijalnih prirodnih antitumorskih agenasa, uključujući vinka alkaloida. Ovaj primer, osim kao slučajno otkriće, takođe se može posmatrati i kao jedan od primera sukoba akademske nauke i industrije u otkriću novih lekova (18). S druge strane, efekat azotnih plikavaca (alkilirajući agensi) na leukocite otkriven je kao mehanizam toksičnosti gasova koji su u toku Drugog svetskog rata korišćeni kao hemijsko oružje, a za ovo otkriće zaslužan je Alfred Gilman. Prvi agens ovog tipa bio je mehloretamin (1946) iz koga su razvijeni i ostali agensi sa alkilujućom farmakoforom (2).

Otkriće dejstva jedinjenja platine sličnog delovanju alkilujućih agenasa, takođe slučajno, usledilo je 1964. i imalo je značajnu ulogu u napretku istraživanja antitumorskih agenasa. Barnett Rozenberg (Barnett Rosenberg), u laboratoriji Univerziteta u Mičigenu, zapazio je efekat električne struje na zaustavljanje proliferacije kulture ćelija *E. coli*. Nakon više eksperimenata, zaključio je da je jedini efekat električnog polja formiranje produkata hidrolize, a jedinjenje odgovorno za generisanje električnog polja i posledično antiproliferativno dejstvo nazvano je cisplatinom (2, 20).

### **Slučajna otkrića lekova u kliničkim uslovima**

Slučajno otkriće lekova u kliničkim uslovima podrazumeva pojavu neočekivanih okolnosti i događaja, kao i prepoznavanje njihovog značaja u istraživanjima koja uključuju ljudske subjekte. Od ovakvog slučajnog otkrića najviše benefita imala je psihofarmakologija u razdoblju između 1950. i 1970. godine, kada su otkrivene

Tabela 1. Odabrani primeri slučajno otkrivenih lekova

Lek	Kategorija slučajnog otkrića	ATC klasifikacija drugog nivoa*	Reference
Acetanilid (kasnije paracetamol)	Laboratorijski	Analgetici	14
Acetilsalicilna kiselina	Klinički	Stomatološki preparati; Antitrombotička sredstva; Analgetici	30
Acetoheksamid (kasnije derivati sulfonilureje)	Laboratorijski	Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu	13
Alkaloidi vinke	Laboratorijski	Antineoplastici	18
Alkilirajući agensi	Laboratorijski	Antineoplastici	14
Ciklosporin	Klinički	Imunosupresivna sredstva; Lekovi koji deluju na oko	9
Dimenhidrinat	Klinički	Antihistaminici za sistemsku primenu	13
Disulfiram	Klinički	Ostali lekovi koji deluju na nervni sistem; Lekovi protiv ektoparazita, skabicidi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	9
Efedrin i derivati	Laboratorijski	Terapija bolesti srca; Nazalni preparati; Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnoj plućnoj bolesti; Lekovi koji deluju na oko	13
Ergotamin	Laboratorijski	Analgetici	13
Fenobarbital	Klinički	Antiepileptici	31
Heparin	Laboratorijski	Antitrombotička sredstva; Vazoprotektivi; Lekovi koji deluju na oko	16
Hlordiazepoksid (kasnije benzodiazepini)	Klinički	Psihopleptici	6
Hlorpromazin	Klinički	Psihopleptici	6
Ivermektin	Laboratorijski	Ostali dermatološki preparati; Antihelminthici	32
Jedinjenja platine	Laboratorijski	Antineoplastici	2
Kaptopril i derivati	Laboratorijski	Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem	13
Lidokain	Laboratorijski, Klinički	Terapija bolesti srca; Vazoprotektivi; Sredstva protiv svraba, uključujući antihistaminike, anestetike i sl.; Anestetici; Lekovi za lokalnu terapiju sluznice ždrela; Lekovi koji deluju na oko; Lekovi za uho	13, 33
Metotreksat	Laboratorijski Klinički	Antineoplastici; Imunosupresivna sredstva	19
Minoksidil	Klinički	Antihipertenzivi, Ostali dermatološki preparati	17
Mitoksantron	Laboratorijski	Antineoplastici	2
Nalidiksinska kiselina (kasnije hinolonski antibakterijski lekovi)	Laboratorijski	Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu	13
Organski nitrati	Klinički	Terapija bolesti srca	33
Penicilin	Laboratorijski	Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; Lekovi koji deluju na oko	1
Sildenafil	Klinički	Urološki lekovi	1
Sulfanilamid (sulfonamidi)	Laboratorijski	Antibiotici i hemoterapeutici za dermatološku primenu; Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu	15
Valproinska kiselina	Laboratorijski	Antiepileptici	14
Varfarin	Laboratorijski	Antitrombotička sredstva	16

\*Anatomsko terapijsko-hemijska klasifikacija lekova (ATC), drugi nivo (glavna terapijska grupa) (34)

čitave nove klase psihotropnih lekova (21). Ovaj fenomen je posledica teškoća u dizajnu bioaktivnih molekula koji će proći krvno-moždanu barijeru i efektivno delovati na centralni nervni sistem, kao i posledica nedostatka laboratorijskih testova i modela za psihijatrijska oboljenja (13). Lekovi koji deluju na centralni nervni sistem i koji su odobreni za primenu u Republici Srbiji a mogu se svrstati u slučajna klinička otkrića jesu fenobarbital, hlordiazepoksid (iz koga će se razviti široko upotrebljavani benzodiazepini), hlorpromazin, lidokain i drugi. Ipak, kao i kod samog razumevanja pojma slučajnog otkrića, u literaturi se sreću razne kontroverze o postojanju i značaju faktora slučajnosti u ovim otkrićima (21,22).

Nakon 1970. godine dolazi do promena u medicinskoj praksi i razvoja aktuelnog modela randomizovanih, placebo kontrolisanih, dvostruko slepih kliničkih studija kao metoda za određivanje efikasnosti lekova u razvoju, što oštro ograničava mogućnost pojave slučajnih otkrića prototipa lekova (21). Međutim, pojam slučajnog otkrića usko je povezan i s pojmom repozicioniranja lekova. Repozicioniranje lekova predstavlja jednu od savremenih strategija razvoja lekova, koji podrazumeva pronalaženje novih indikacija za već razvijene i registrovane lekove (23). Ovakav koncept polifarmakologije i napuštanje tradicionalne paradigme „jedan lek – jedan receptor“ omogućava smanjenje vremena i troškova za razvoj novog leka, kao i smanjenje rizika od nepovoljnih toksikoloških i farmakokinetičkih profila (24). Kao takav, ovaj koncept posebno je značajan u razvoju takozvanih „lekova siročića“ (*orphan drugs*) za retke bolesti, izuzetno ekonomski neisplative kategorije (25).

Iako je poslednjih godina razvijen veći broj kompjuterskih metoda za optimizaciju procesa repozicioniranja lekova, najznačajnije promene indikacija lekova najčešće su rezultat slučajnih događaja u kasnijim fazama kliničkih ispitivanja (26). U toku kliničkih ispitivanja lekova može doći do zapažanja nepredviđenih i sporednih efekata ispitivane supstance, kao u poznatom slučaju neuspelog razvoja sildenafilu za terapiju srčanih oboljenja, ali izuzetno uspešnog leka u terapiji erektilne disfunkcije (1). Tako, promena doze acetilsalicilne kiseline i metotreksata svrstava ih i u kategoriju antitrombotičkih sredstava, odnosno imunosupresiva (18,26). Metotreksat predstavlja specifičan slučaj čija je osnovna indikacija – antineoplastik, a zatim i uloga u terapiji reumatoidnog artritisa, posledica slučajnog otkrića (19).

Slučajno otkriće dovelo je i do ponovne registracije ozloglašenog leka talidomid u nekim zemljama. Talidomid je prvobitno registrovan 1957. u Nemačkoj, a zatim u 46 zemalja sveta kao sedativ i antiemetik indikovano kod trudnica. Budući da toksikološki profil talidomida nije bio dovoljno ispitan, rasprostranjena upotreba leka dovela je do rođenja više od 10.000 dece sa teškim kongenitalnim malformacijama. Talidomid je povučen sa tržišta 1962,

ostavljajući za sobom štetu koja ni do danas nije u potpunosti procenjena (27). Talidomidska katastrofa ukazala je na neophodnost uvođenja rigoroznih sistema za procenu bezbednosti, registraciju i praćenje leka. Ipak, 1998. godine teratogeni talidomid dobija novu indikaciju – terapija zapaljenskog oboljenja *erythema nodosum laprosum*, a pokazao se efikasnim i u terapiji malignih bolesti (24). Kako toksičnost konvencionalnih antitumorskih lekova predstavlja veliki problem u terapiji, primena koncepta repozicioniranja lekova i pronalaženje efektivnih agenasa među supstancama već poznatih karakteristika ima veliki značaj i primenu u onkologiji. Lekovima koji su pokazali i citostatsko delovanje pripadaju mebendazol, antihelminetik, koji se ispituje za terapiju meduloblastoma (28), i raloksifen, koji se koristi u terapiji osteoporoze (29).

## ZAKLJUČAK

Iako je početak XXI veka pokazao da smo na pragu nove ere kada je reč o metodama pronalaženja novih lekova, većina lekova za zarazne bolesti nastala je i nastaje iz slučajnih posmatranja, kliničkog iskustva i empirijskog pristupa u potrazi za molekulima aktivnim protiv patogena. Slučajno otkriće ne proizvodi nove lekove, ali može presudno da utiče na njihovo otkrivanje.

Budući da se pojam slučajnog otkrića sastoji iz elementa slučajnosti i elementa pronicljivosti, otkrića koja se mogu definisati kao slučajna nastaju kao spoj neočekivanih okolnosti i izražene moći zapažanja istraživača, i njegovog znanja i interesovanja iz date oblasti.

Brojne grupe lekova sadrže predstavnike koji su rezultat slučajnih otkrića. Lekovi koji deluju na centralni nervni sistem, usled prirode psiholoških oboljenja i teškoća u dizajnu i testiranju, pripadaju lekovima koji su pronađeni slučajnim otkrićem. Većina antineoplastika koji se i danas koriste nastali su kao slučajna otkrića kako u laboratorijskim uslovima, najčešće zapažanjem toksičnih efekata, tako i u kliničkim uslovima. Slučajno otkriće posebno je značajno u savremenim polifarmakološkim pristupima, a to su repozicioniranje lekova i razvoj multitarget antitumorskih agenasa.

Sastavni elementi slučajnog otkrića jesu sreća i razmišljanje, te bi bilo pogrešno potceniti važnost bilo kojeg od njih.

## LITERATURA

1. de Rond M. The structure of serendipity. *Culture Organ* 2014; 20: 342-58.
2. Braña MF, Sánchez-Migallón A. Anticancer drug discovery and pharmaceutical chemistry: a history. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 717-28.

3. Colman DR. The three princes of Serendip: notes on a mysterious phenomenon. *Mcgill J Med* 2006; 9: 161-3.
4. Klajn I, Šipka M. Veliki rečnik stranih reči i izraza. I izd. Novi Sad: Prometej, 2006.
5. López-Muñoz F, Baumeister AA, Hawkins MF, Alamo C. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr* 2012; 40: 34-42.
6. Ban TA. The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 335-44.
7. Milovanović DR, Janković SM, Ružić Zečević D, et al. Lečenje koronavirusne bolesti (COVID-19). *Med Čas* 2020; 54: 23-43.
8. Campanario JM. Using citation classics to study the incidence of serendipity in scientific discovery. *Scientometrics* 1996; 37: 3-24.
9. Kubinyi H. Chance favors the prepared mind-from serendipity to rational drug design. *J Recept Signal Transduct Res* 1999; 19: 15-39.
10. Pina AS, Hussain A, Roque AC. An historical overview of drug discovery. *Methods Mol Biol* 2009; 572: 3-12.
11. Geromichalos GD, Alifieris CE, Geromichalou EG, Trafalis DT. Overview on the current status of virtual high-throughput screening and combinatorial chemistry approaches in multi-target anticancer drug discovery; Part I. *J BUON* 2016; 21: 764-79.
12. Fu R-G, Sun Y, Sheng W-B, Liao D-F. Designing multi-targeted agents: an emerging anticancer drug discovery paradigm. *Eur J Med Chem* 2017; 136: 195-211.
13. Hargrave-Thomas E, Yu B, Reynisson J. Serendipity in anticancer drug discovery. *World J Clin Oncol* 2012; 3: 1-6.
14. Sneader W. Drugs Discovered through serendipity in the laboratory. In: Sneader W. *Drug discovery: a history*. Chichester: John Wiley & Sons, 2005: 438-45.
15. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg* 2012; 25: 67-77.
16. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol* 2008; 141: 757-63.
17. Zins GR. The history of the development of minoxidil. *Clin Dermatol* 1988; 6: 132-47.
18. Duffin J. Poisoning the spindle: serendipity and discovery of the anti-tumor properties of the Vinca alkaloids. *Can Bull Med Hist* 2000; 17: 155-92.
19. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 844-51.
20. Cheung-Ong K, Giaever G, Nislow C. DNA-damaging agents in cancer chemotherapy: serendipity and chemical biology. *Chem Biol* 2013; 20: 648-59.
21. Klein DF. The loss of serendipity in psychopharmacology. *JAMA* 2008; 299: 1063-5.
22. Jeste DV, Gillin JC, Wyatt RJ. Serendipity in biological psychiatry-a myth?. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1173-8.
23. Langedijk J, Mantel-Teeuwisse AK, Slijkerman DS, Schutjens MH. Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug Discov Today* 2015; 20: 1027-34.
24. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 673-83.
25. Sardana D, Zhu C, Zhang M, Gudivada RC, Yang L, Jegga AG. Drug repositioning for orphan diseases. *Brief Bioinform* 2011; 12: 346-56.
26. Yella JK, Yaddanapudi S, Wang Y, Jegga AG. Changing Trends in Computational Drug Repositioning. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11: 57.
27. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105: 140-56.
28. Bai RY, Staedtke V, Rudin CM, Bunz F, Riggins GJ. Effective treatment of diverse medulloblastoma models with mebendazole and its impact on tumor angiogenesis. *Neuro Oncol* 2015; 17: 545-54.
29. Li H, Xiao H, Lin L, et al. Drug design targeting protein-protein interactions (PPIs) using multiple ligand simultaneous docking (MLSD) and drug repositioning: discovery of raloxifene and bazedoxifene as novel inhibitors of IL-6/GP130 interface. *J Med Chem* 2014; 57: 632-41.
30. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol* 2017; 177: 674-83.
31. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010; 19: 650-5.
32. Crump A, Ōmura S. Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011; 87: 13-28.
33. Sneader W. Drugs discovered through serendipitous observations involving humans In: Sneader W. *Drug Discovery: A History*. Chichester: John Wiley & Sons, 2005: 432-7.
34. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2019. ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)).