

V soutěži o nejlepší mozky máme co nabídnout

Do své vlastní nové budovy se nedávno přestěhoval Ústav molekulární a translační medicíny LF UP (ÚMTM) v Olomouci. Jde o první z velkých infrastrukturních projektů podpořených Evropskou unií, který je dotažen do konečné fyzické realizace. A opravdu není jen prázdnou, byť efektní skořápkou.

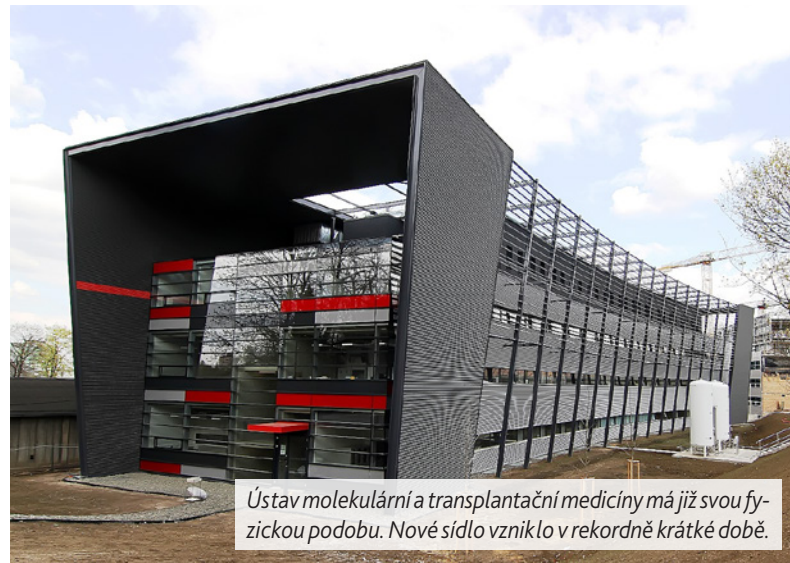
Střídmě a odlehčeně řešený objekt nového ústavu uspořádaný do oblouku nepůsobí nijak velkášsky. Po jeho chodbách traktor neprojde, za fontány se tu neutrácelo, beton je zde příznaný, žádný mramor jej nepřekřívá. To ovšem neznamená, že šlo o jednoduchou stavbu – musela vyhovět obrovskému počtu mnohdy velmi specifických požadavků. Potkávájí se tu snad všechny typy rizika, s nimiž se musejí laboratorní provozy vyrovnávat. „Jsem jedna z mála institucí, která má laboratoře pro nakládání s nebezpečnými patogeny v režimu biologického rizika tři, máme pracoviště pro práci s radioaktivními materiály, prostory pro práci s chemickými karcinogeny, pracujeme se senzitivujícími látkami, se zvířaty, s geneticky modifikovanými organismy,“ vypočítává ředitel, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.

V kontextu české biomedicíny jeho ústav představuje první z velkých infrastrukturních projektů podpořených Evropskou unií, který je dotažen do konečné fyzické realizace. Stavební práce si vyžádaly investici kolem 200 milionů korun, skoro třikrát tolik prostředků, přes půl miliardy, jde na přístrojové vybavení laboratoří.

Samotná budova vznikla velmi rychle, od zahájení stavby uběhlo něco přes rok, položení základního kamene ale předcházelo několik let příprav a ty si vyžádaly především těžce představitelnou administrativu. Jen projektová dokumentace má 2 500 stran. „Je to podobné, jako když jsem si v roce 2000 koupil starý dům s tím, že jej opravím – a opravuji jej postupně dosud. Říkám si, že kdybych tehdy věděl, co mě čeká, musel bych se hodně přesvědčovat, abych šel do řízení tak velkého projektu,“ připouští doc. Hajdúch.

Nová budova, jakkoli plná technologií, by snadno mohla být jen prázdnou, byť efektní skořápkou. Nicméně týmy, které sem přicházejí, již mají svůj výzkumný program, strukturu a také výsledky. Ve vědě tu pracuje kolem 100 lidí, cílový stav je 120. Výzkumné aktivity odstartovaly v podstatě s okamžikem přidělení dotace, tedy na jaře 2010. Za poslední dva roky má ÚMTM na svém kontě přes sto čtyřicet publikací v impaktních časopisech s kumulativním impaktním faktorem přes šest set. Jsou mezi tím i špičkové práce v tak prestižních titulech, jako je Cell nebo Nature Cell Biology.

Mezi prvními úspěchy nové instituce byl příspěvek ke zvládnutí infekce *Pseudomonas aeruginosa* u nemocných s cystickou fibrózou. „Jde o syntetický retinoid fenretinid, který se dosud používal u onkologicky nemocných. My jsme ve spolupráci s kolegy z Montrealu dokázali, že mění lipidový obsah membrány u pacientů s cystickou fibrózou. Na animálních modelech je již proká-



Ústav molekulární a translační medicíny má již svou fyzickou podobu. Nové sídlo vzniklo v rekordně krátké době.

záno zvýšení odolnosti vůči patogenu a nyní probíhá v Kanadě klinická studie u lidí. Pro tuto indikaci již fenretinid získal status „orphan drug“,“ popisuje doc. Hajdúch.

Příspěvek k překonání rezistence na bevacizumab

Jedním z posledních takových konkrétních výstupů pak je práce, která se zabývá mechanismy rezistence glioblastomu na bevacizumab, resp. na ovlivnění vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). V roce 2012 ji publikoval v časopisu Journal of Experimental Medicine tým zaměřený na molekulární podstatu nemoci a molekulární cíle, který vede profesor Jiří Bártek, nejcitovanější český vědec současnosti. „Dosud bylo záhadou, proč i tato slibná terapie selhává. Naše studie to pomohla objasnit,“ uvedl prof. Bártek. Jedním ze závěrů je, že nádorové kmenové buňky glioblastomu dokážou samy VEGF produkovat a zároveň jej využít k lepšímu přežití, a to i během agresivní léčby. Tato práce podle první autorky Petry Hamerlikové ukázala, že nadějnou cestou by mohlo být doplnění účinku bevacizumabu přímou bloádou těchto buněk prostřednictvím tyro-

sinkinázových inhibitorů zaměřených na receptory pro VEGF2. „Jde o preklinickou práci, data na pacientech nemáme, přestože se na nás samozřejmě nemocní obrací. Podobné tyrosinkinázové inhibitory se již ale v klinické praxi používají, například u renálního karcinomu jde o zavedenou léčbu. Rozšíření jejich indikace může být velmi zajímavé. Takové studie by mohly začít velmi brzy. Glioblastomům je nyní věnováno obrovské úsilí všude na světě, už jen proto, že společně s karcinomem pankreatu představují nádorovou diagnózu s nejhorší prognózou. Věřím, že je otázkou několika let, než se s něčím průlomovým přijde,“ říká doc. Hajdúch.

Nejcitovanější český vědec má v Olomouci kořeny

Profesor Bártek působí v Centru pro výzkum zhoubných nádorů v dánské Kodani. Získal jej pro práci v Olomouci usnadnilo to, že zde má rodinné kořeny a je absolventem Lékařské fakulty Univerzity Palackého. Do ústavu se ale daří přivádět i další vědce českého původu s dlouholetou zahraniční zkušeností. „Zjistil jsem, že pro tento účel mají mimořádně pozitivní dopad popularizační články v běžných médiích. Dříve jsem si myslel, že míra jejich zjednodušení je mnohdy neúnosná a vědě někdy škodí. Češi, kteří pracují na špičkových pracovištích, ale sledují, co se děje doma, a když si zmínky o kvalitních týmech všimnou na internetu, relevantní informace si už dohledají a třeba se zeptají, zda nemáme pozici, na kterou by mohli být draftováni. Takto získaných kolegů pracuje na ústavu již několik. Dnes už se dá říci, že v soutěži o nejlepší mozky máme co nabídnout. Kvalitní výzkumná infrastruktura s kompetitivní mzdou je však komplikována nižší kvalitou servisních služeb pro vědce, i když také v této oblasti se toho hodně zlepšilo. Jednou z našich kompetitivních nevýhod vůči zahraničí zůstává

výšší cena přístrojů a reagenčních vstupů, než je tomu v USA nebo v západní Evropě.“

Vědců schopných utáhnout vlastní výzkumný program je konečně, relativně omezené množství – a díky infrastrukturním vědeckým projektům financovaným z Evropských strukturálních fondů jim v Česku rostou příležitosti doslova před očima. „K přesouvání a cirkulaci talentovaných lidí bude docházet vždy a je to přirozený proces. Až na vzácné výjimky není dobře, když člověk začne a skončí na jedné univerzitě, zákonitě vzniká velká míra inbreedingu, pracovníci ztrácejí nadhled a připravují se o příležitosti k mezinárodní spolupráci. Shodou okolností se nové infrastruktury v biomedicině svým zaměřením překrývají jen zcela minimálně. Navíc zcela bez částečných překryvů by nebyla ani možná efektivní spolupráce.“

Jedním z klíčových výzkumných směrů ÚMTM je oblast studia a vývoje nových léčiv. Některé látky už z laboratoří a ústavů Univerzity Palackého přicházejí do klinické fáze zkoušení, příkladem je zmíněný fenretinid, z minulosti také CDK inhibitory, protaxel, olimumostim a další. „Když dobře rozumíme mechanismu účinku, pracujeme s danou molekulou od začátku výzkumu až po ověřovací proof-of-concept klinické studie, máme velkou příležitost racionálně rozhodnout o dalším osudu vyvíjených léčiv, a zvýšit tak šanci na jejich uvedení do fáze licencování a budoucího produktu,“ uvádí doc. Hajdúch.

Výzkum léčiv jde v dnešní době ruku v ruce s identifikací biomarkerů jejich účinnosti. Není tedy náhoda, že jeden ze základních výzkumných programů ÚMTM je zaměřen právě na biomarkery. „V poslední době došlo v onkologii, ale i jinde v medicíně, ke zcela zásadní změně strategie farmaceutických firem. Donedávna byly zaměřeny na léky, které jsou dobré takzvané pro všechny pacienty a často i napříč liniemi léčby. Nyní mnohem pečlivěji definují cílovou populaci, a to už v preklinické fázi vývoje, a zvyšují tak úspěšnost léčiva v klinickém hodnocení. Na trh teď vstupuje například crizotinib, lék určený jen asi pro čtyři procenta pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. To je v podstatě orphan drug a firma by to přitom určitě nedělala, kdyby se jí to nevyplatilo. Tady ale byl jasný biomarker – přestavba genu ALK – v podstatě od samého začátku klinického zkoušení, i proto studie proběhly nebyvale rychle a úspěšně. Snažíme se tedy, aby výzkum nových léků a příslušných biomarkerů probíhal současně. Nedávno jsme například podávali pacient na biomarkery u inhibitorů Aurora

kináz, na jejichž vývoji jsme se podíleli a již od začátku jsme hledali i mechanismy rezistence a způsob identifikace pacientů, kteří budou mít z této terapie prospěch.“

Sekvence celého genomu za jediný den

Dalším z nastartovaných programů olomouckého ústavu je analýza vysokokapacitních dat. To otevírá prostor především pro sekvenční vyšetření částí nebo celých genomů. „Podle mého názoru se v dohledné době bude sekvenovat DNA každého jedince, už jen proto, aby bylo možné zohlednit známá rizika. Ví se třeba, že pacienti se syndromem DNA instability by se neměli vystavovat záření, a to ani například při mamárním screeningu. Stejně tak velmi pravděpodobně nebudeme v budoucnosti v nádorech vyšetřovat jednotlivé mutace, ale celou DNA nebo RNA sekvenci, byť může jít v nádoru o dynamické ukazatele, které se v čase mění. Počátkem letošního roku budeme instalovat technologii, jež umožní sekvenovat celý genom za jediný den, ale závažným problémem zůstává přenos, uchování a analýza datových souborů, které často pro jednu analýzu přesahují 250 TB. Velkým problémem je také absence reprezentativního souboru sekvenčních informací na celogenomové úrovni v české populaci.“

V této souvislosti doc. Hajdúch hovoří o příkladu Dánska, které se rozhodlo, že podpoří sekvenční projekt na kompletní vyšetření genomu 50 000 Dánů. „Získají tak referenční data o referenčních frekvencích jednotlivých polymorfismů, ke kterým pak budou moci vztahovat celou řadu dalších studií i vyšetření konkrétních pacientů. Něco takového, i když asi v menším rozsahu, bychom měli udělat také u nás, i naše populace má některé specifické charakteristiky. A bylo by dobré, kdybychom zároveň přispěli do celosvětových genetických databází, z nichž v současnosti převážně jenom čerpáme.“ V Olomouci už také mají tip, kdo by mohl být prvním pacientem s „přečteným“ celým genomem. „Ve fakultní nemocnici se na dětské klinice léčí dvě sestry s anémií typu Blackfan-Diamond. I když mají stejnou mutaci ribozomálního proteinu, liší se klinickým fenotypem. Klademe si otázku, proč jedna má těžší a druhá lehčí formu onemocnění. Sekvenování jejich genomů by nás mohlo navést na příčinu rozdílného průběhu nemoci i nové možnosti léčby,“ popisuje doc. Hajdúch jeden z mnoha řešených translačních biomedicínských projektů, které mohou mít dopad na život konkrétního jedince.

Lucie Ondřichová

OBJEDNEJTE SI MEDICAL TRIBUNE BREVÍŘ 2013



Nejpoužívanější lékový lexikon v České republice.

Aktualizovaný přehled informací o léčivých přípravcích, včetně cen a úhrad.

Rychlá a spolehlivá reference k preskripci a dispenciaci léků.

22. vydání
Cena 299 Kč/ks
(včetně 15% DPH)

OBJEDNACÍ KUPON ZAŠLETE NA ADRESU:

MEDICAL TRIBUNE CZ
Na Moráni 5
128 00 Praha 2

OBJEDNÁVAT MŮŽETE TAKÉ:

1. **telefonem**
224 923 283
2. **faxem**
224 922 436
3. **e-mailem**
info@tribune.cz
4. **na webové adrese**
www.tribune.cz

OBJEDNACÍ KUPON

MEDICAL TRIBUNE BREVÍŘ 2013 (vyjde v červnu 2013)

- Jednorázová objednávka za **299 Kč/ks** (cena je včetně 15% DPH) počet ks
- Trvalá objednávka za **299 Kč/ks** (cena je včetně 15% DPH) počet ks

AKTUALIZOVANÉ OBOROVÉ SPECIALIZOVANÉ EDICE za **299 Kč/ks** (cena je včetně 15% DPH)

- Diabetologie/Endokrinologie/Gastroenterologie (vyjde v dubnu 2013) počet ks
- Revmatologie/Osteologie (vyjde v říjnu 2013) počet ks
- Psychiatrie/Neurologie/Léčba bolesti (vyjde v listopadu 2013) počet ks
- Pediatrie/Očkovací látky (vyjde v prosinci 2013) počet ks

Způsob platby: dobírkou zálohovou fakturou

Cena publikace nezahrnuje poštovné a balné. Výše poštovného se řídí aktuálním ceníkem České pošty, s.p.

PLÁTCE:

Jméno/Název organizace: Kontaktní osoba: IČ:

Ulice a číslo: Město: PSČ:

E-mail: Telefon:

Souhlasím s tím, aby uvedené osobní údaje byly zařazeny do databáze správce těchto údajů, společnosti MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., IČ: 26158299, a to za účelem nabízení služeb nebo obchodu, poskytování informací, případně bezplatného zasílání edukačních materiálů tohoto správce. Tento souhlas poskytnu na dobu neurčitou a jsem si vědom(a) toho, že mám právo tento souhlas kdykoli písemně odvolat.