

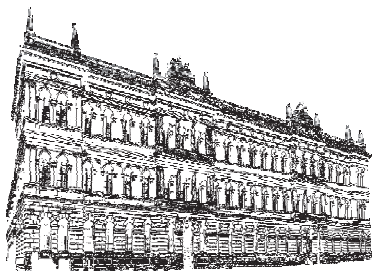
SLAVNOSTNÍ PŘEDNÁŠKY AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY
ŠPIČKOVÝ VÝZKUM VE VEŘEJNÉM ZÁJMU

IX.

Jiří Neužil

Nové přístupy k léčbě nádorových onemocnění

Zaměřeno na mitochondrie



Academia
Praha, 30. března 2020



**Akademie věd
České republiky**

KATALOGIZACE V KNIZE – NÁRODNÍ KNIHOVNA ČR

Neužil, Jiří, 1958-

Nové přístupy k léčbě nádorových onemocnění : zaměřeno na mitochondrie / Jiří Neužil. – Vydání první. – Praha : Academia, 2020. – 34 stran. – (Slavnostní přednášky Akademie věd České republiky : špičkový výzkum ve veřejném zájmu ; IX.)

ISBN 978-80-200-3137-2 (brožováno)

* 616-006.04 * 616-08:615.2/.3 * 611.018.11:576.311.347 * 576.311.347

* 61:001.891 * 616-006.04-08 * (042.3)

- maligní nádorová onemocnění
- farmakoterapie
- mitochondrie
- lékařský výzkum
- onkologická terapie
- MitoTam
- přednášky

616 - Patologie. Klinická medicína [14]

© Jiří Neužil, 2020

ISBN 978-80-200-3137-2

Obsah

Úvod	5
Mitochondrie, elektrárny buňky	10
Začátek příběhu, výzkum a vývoj protirakovinných látek	14
MitoTam, hlavní hráč	20
Od základního k translačnímu výzkumu	23
Klinické hodnocení	24
MitoTam, změna účelu	28
Závěr a poděkování	31

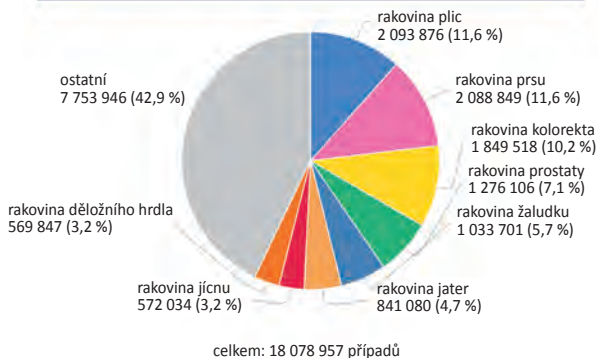
Knihy Nakladatelství Academia zakoupíte také na:
www.academia.cz

Úvod

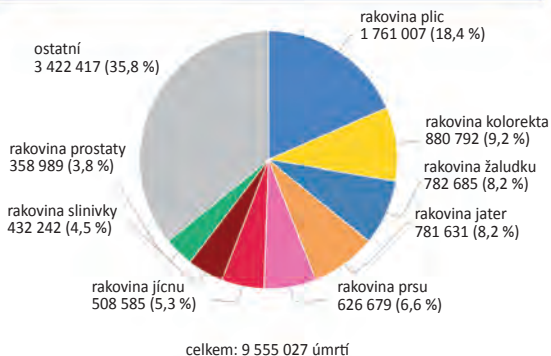
Když se řekne nádor, většina lidí si představí těžko léčitelnou chorobu (či spíše skupinu onemocnění), při níž i úspěšnou léčbu provází velice nepříjemné stavy. Také výrazy jako radioterapie či chemoterapie v lidech vyvolávají nesmírně stísněné pocity. Je to dáno zejména tím, že nádorová onemocnění skutečně patří mezi patologické stavy, s nimiž si lékaři v mnoha případech dokáží poradit jen těžko či vůbec ne. V současné době se v určitých věkových skupinách nádorová onemocnění co do počtu s nimi spojených úmrtí skutečně dostávají na úroveň kardiovaskulárních chorob.

Pátráme-li po důvodech výše uvedeného chmurného pohledu na nádorová onemocnění, je dobré si připomenout několik důležitých bodů. Především celkový počet nově diagnostikovaných pacientů s nádorovými chorobami stále roste. Například platforma GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) spravovaná Světovou zdravotnickou organizací (WHO) při OSN udává pro rok 2018 celosvětově více než 18 milionů nově diagnostikovaných pacientů s rakovinou a za stejný rok asi 9 milionů úmrtí spojených s touto chorobou. Připojený graf ukazuje kromě tohoto také rozložení nejčastěji diagnostikovaných typů nádorových chorob a jejich podílů na úmrtích.

Počet nových případů v roce 2018, obě pohlaví, všechny věkové skupiny



Počet úmrtí v roce 2018, obě pohlaví, všechny věkové skupiny



Zdroj: The Global Cancer Observatory

Z grafu vyplývá, že nejčastěji diagnostikované jsou nádory plic a prsu, následované nádory kolorekta, nádory prostaty, žaludku, jater, jícnu a děložního čípku. Pokud se týká úmrtí, velmi těžko léčitelné jsou nádory plic, jícnu, žaludku, jater a slinivky břišní. Naopak nádory prsu a prostaty či nádory kolorekta jsou na tom o něco lépe. I u nich ovšem existují podtypy, jejichž léčba je velmi problematická či v podstatě skoro nemožná. Příkladem může být tzv. trojnásobně negativní nádor prsu. Ani predikce dalšího vývoje počtu nově diagnostikovaných pacientů s nádorovými chorobami není příliš radostná. Z oněch 18 milionů nově diagnostikovaných pacientů v roce 2018 se v roce 2040 toto číslo pravděpodobně zvýší téměř na 30 milionů, z toho se odhaduje přes 16 milionů úmrtí. Přestože se pravděpodobně nenaplní velmi chmurná předpověď, tedy že do roku 2040 se počet nemocných nádorovými chorobami ztrojnásobí, i tak se jedná o markantní nárůst, s nímž je zapotřebí si nějakým způsobem poradit.

Nádorová onemocnění lze popsat jako selhání imunitního systému. Ve všech jedincích stále dochází ke vzniku nádorových buněk, které mají snahu se vymknout kontrole a začít překotně růst. Souboj mezi naším imunitním systémem a zahájením tvorby nádorů se popisuje pomocí „teorie 3E“, tedy: 1. *eliminate*, kdy náš imunitní systém nádorové buňky velmi účinně odstraňuje; 2. *equilibrium*, tedy stav rovnováhy mezi imunitním systémem a vznikajícími nádorovými buňkami, kdy „ještě není rozhodnuto“; 3. *escape* neboli únik, kdy se nádorové

buňky vymknou kontrole a nemoc propukne. V této třetí fázi se nachází pacienti s nádorovými chorobami, které léčíme. Je tedy jasné, že posílení imunitního systému je pro prevenci či léčbu nádorových onemocnění zcela zásadní. K tomuto se vrátím v závěrečné části přednášky.

Jedna z mnoha příčin toho, proč jsou nádorová onemocnění velmi složitý problém, spočívá ve vlastní podstatě nádorových buněk. Tyto buňky jsou „naprogramovány“ tak, aby neustále rostly, proliferovaly. Zároveň se vyznačují naprosto unikátními vlastnostmi. Dá se říci, že nádorové buňky jsou velmi „chytré“. Zejména z toho hlediska, že si dokáží poradit s řadou nepříznivých situací. Disponují celou škálou možností, jak určité geny vypnout a jiné zase zapnout. Takto mohou odolávat léčbě, která působí právě na konkrétní geny. Tuto schopnost přizpůsobit se nepříznivým podmínkám, ať se již jedná o působení protirakovinných látek či o schopnost přežít nepříznivé podmínky, označujeme jako *plasticitu* nádorů.

Velice komplikující vlastností nádorových buněk je jejich neustálá variabilita, související úzce s jejich plasticitou. Důvodem překotného růstu nádorových buněk jsou mutace různých genů, a to zejména těch, které souvisí s kontrolou růstu nebo které mohou buňky imunitního systému využít k účinné likvidaci nádorových buněk. Problémem je, že nádory téhož typu rakoviny se u jednotlivých pacientů mohou z hlediska mutací lišit, což podstatně ztěžuje léčbu. Dalším problémem je, že u většiny nádorů se z hlediska mutací liší primární

nádory a od nich odvozené metastáze, tedy druhotné nádory, které vznikají z primárních nádorů a které jsou nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti s nádorovými onemocněními. A konečně bylo zjištěno, že většina nádorů obsahuje malou skupinu rezistentních buněk, které mají zvýšenou schopnost se vymknout působení protirakovinných látek a přežít v nepříznivém prostředí. Tato skupina takzvaných *rakovinných kmenových buněk* je schopna přežít léčbu a po určité době způsobit u pacienta relaps, tedy stav, kdy dojde k obnovení tvorby nádoru. Takovýmto nádorům se říká nádory sekundární a jsou obvykle ještě hůře léčitelné než nádory primární.

Jak již bylo řečeno, nádorové buňky jsou velmi „chytré“. A je na vědeckých pracovnících ve spojení s lékaři být ještě „chytřejší“ a přijít na to, jak na nádory vyzrát tak, abychom cílenou léčbou zlikvidovali všechny maligní buňky nádoru a tím docílili úplného vyléčení.

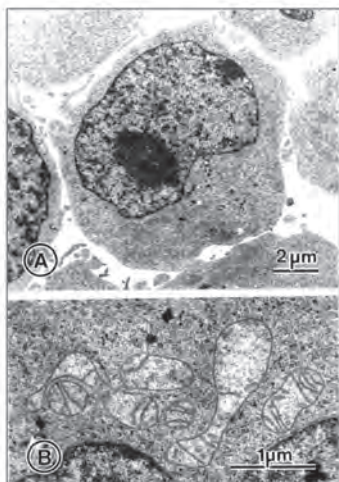
Nelze tedy očekávat, že by cílením na jednotlivé geny či na jednotlivé dráhy došlo k úspěšnému vyléčení nádorů. Cílem vědeckého bádání je ale hledat taková místa, po jejichž zásahu se nádorová buňka již nevzpamatuje a umře programovanou buněčnou smrtí, tedy způsobem buněčné smrti, při kterém nedochází k „otravě“ okolní normální tkáně. Tato zásahová místa by měla být ideálně přítomna u širokého spektra nádorových onemocnění. Snažíme se tedy odhalit Achillovu patu nádorů, jak se někdy říká.

Mitochondrie, elektrárny buňky

Jedním takovým nadějným zásahovým místem nádorových buněk se zdají být mitochondrie, a to i proto, že se mitochondrie nádorových buněk zásadně liší od mitochondrií buněk nenádorových. Mitochondrie jsou malé vnitrobuněčné organely, které mají pro naprostou většinu buněk (nikoliv pouze těch nádorových) zcela zásadní funkci. Zejména se jedná o zajištění tvorby energie, kterou buňka potřebuje pro svůj růst i další funkce. Kromě toho, že jsou tedy mitochondrie jakési



Nositel Nobelovy ceny
z roku 1931, německý
biochemik Otto Warburg
(Dean Burk, Wikimedia
Commons, Creative Commons)

**Buňka nádoru bílých krvinek
(T buněčný lymfom)**

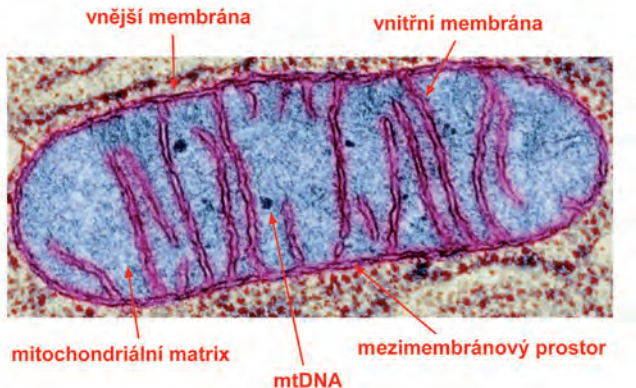
Nahoře je celá buňka
s buněčným jádrem, dole
detail téže buňky ukazující
okraje jádra a několik
mitochondrií

mikroelektrárny buňky, jsou zásadní i pro tvorbu důležitých látek, stavebních kamenů nutných pro růst buňky. Pokud se týká tvorby energie, je to právě již zmíněná plasticita nádorových buněk, díky které mohou za určitých nepříznivých podmínek vytvářet energii i jiným způsobem, tedy glykolýzou za přítomnosti kyslíku. Tomuto jevu se říká *Warburgův efekt* a popsal ho před téměř sto lety německý vědec a nositel Nobelovy ceny Otto Warburg. Podle tohoto principu nejsou rakovinné buňky – na rozdíl od nenádorových, normálních buněk – na výrobě energie mitochondriemi závislé.

Mitochondrie mají velmi specifickou strukturu. Jsou ohraničeny vnější mitochondriální membránou, vedle níž se nachází vnitřní mitochondriální membrána. Tyto dvě membrány definují takzvaný mezimembránový prostor. Uvnitř mitochondrií, tedy v oblasti ohraničené vnitřní mitochondriální membránou, se nachází mitochondriální matrix, kde se odehrává řada důležitých procesů a kde je přítomna také mitochondriální DNA ve formě mitochondriálních nukleoidů.

V poslední době se ukazuje, že mitochondrie jsou zcela zásadní pro růst neboli proliferaci nádorových buněk na základě níže uvedených skutečností. V mitochondrii, v oblasti její vnitřní membrány, dochází k respiraci (tzv. mitochondriálnímu dýchání), při níž v řadě po sobě jdoucích kroků dochází ke spotřebě kyslíku. Tento proces může, ale nemusí být spojený s tvorbou energie, je ale esenciální pro tvorbu stavebních kamenů, z nichž je tvořena nukleová kyselina (DNA a RNA) nutná pro zachování genetické informace a taktéž pro růst, tedy zdvojování buněk.

Podívejme se blíže na jev mitochondriální respirace, který se ukazuje jako důležitý pro náš inovativní přístup k léčbě nádorových onemocnění. Tento proces probíhá na vnitřní mitochondriální membráně a účastní se ho tak zvané mitochondriální respirační komplexy. V podstatě jde o přeměnu kyslíku na vodu. Zní to velmi jednoduše, nicméně tento děj je velmi komplikovaný a zahrnuje řadu přesně regulovaných reakcí. Celý proces funguje na základě posunu elektronů, tedy záporně



Typická struktura mitochondrie ukazující také přítomnost mitochondriální DNA (mtDNA)

nabitých částic, mezi jednotlivými komplexy po vnitřní mitochondriální membráně. Elektrony si můžeme představit jako palivo, které se po vnitřní membráně jako po jakémsi dopravníku posouvá směrem k „pecí“, kde dojde k tvorbě energie. Mnohdy se ovšem stane, že trochu paliva spadne z dopravníku a způsobí buňce komplikace, které, pokud k tomu dochází často a opakovaně, mohou být pro rakovinnou buňku fatální. Tento princip se jeví jako nový možný přístup k léčbě nádorů a o něm si dále budeme povídat.

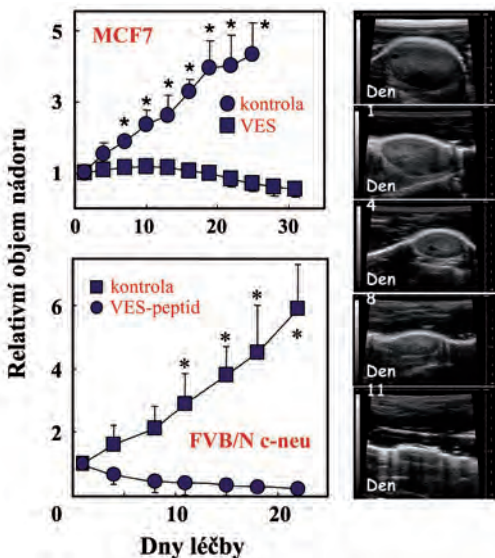
Začátek příběhu, výzkum a vývoj protirakovinných látek

Asi před dvaceti lety jsme s kolegou Stevem Ralphem zavedli termín *mitokany* (z anglického *mitocans*, což je akronym pro mitochondrie a rakovinu, tedy *mitochondria and cancer*), což je pojem pro skupinu malých molekul s protirakovinnou aktivitou, působících na mitochondrie. Látky zvané mitokany jsme na základě mechanismu jejich účinku na mitochondrie rozdělili do asi deseti skupin. Nejvíce nás zajímá 5. skupina mitokanů, která zahrnuje látky působící na mitochondriální re-spirační komplexy.

V dalším povídání se budu soustředit na náš postup při výzkumu a vývoji nových protirakovinných látek právě z 5. skupiny mitokanů. Vlastně to bude do značné míry i spojeno s mým profesním postupem cca od roku 1998, který samozřejmě výrazně zkrátím a soustředím se na podstatné milníky.

Koncem minulého století jsem byl na určité profesní křižovatce, kdy jsem se musel rozhodnout, zda se nadále věnovat kardiovaskulárním onemocněním, či zaměřit výzkum směrem k nádorové biologii. Nakonec jsem se rozhodl pro nádorovou biologii. Hlavním důvodem byla moje představa, že pokud bychom v našem výzkumu měli někdy dospět k nějakému léčebnému postupu, je to pravděpodobnější v případě nádorových onemocnění, což se i nyní začíná potvrzovat. Ovšem cesta k tomuto je velmi dlouhá a náročná.

O směru mého bádání rozhodla, jak už to někdy bývá, náhoda. Vlastně ani ne tak náhoda, jako spíš jeden totálně zpackaný pokus. Nebudu ztrácet čas details, nicméně jsme zjistili, že určitá forma vitaminu E má protirakovinné vlastnosti, které jsme začali koncem minulého století



Horní graf ukazuje vliv látky VES na růst hormonálně závislého nádoru prsu, dolní vliv mírně modifikované látky VES na růst nádoru prsu s vysokou hladinou onkoproteinu HER2. Vpravo je ultrazvukový záznam velikosti nádoru s vysokým HER2 během léčby v jedné z velmi dobře reagujících myší

studovat. Postupně jsme zjistili, že tato látka, kterou můžeme pro zjednodušení označit zkratkou VES (vitamin E sukcinát), selektivně zabíjí rakovinné buňky – a to právě cílením na mitochondrie, konkrétně na mitochondriální respirační komplex II. Látka se ukázala jako účinná i v preklinických modelech nádorových onemocnění, tedy za použití experimentálních myší, kdy se do podkoží myšky s oslabeným imunitním systémem vnesou rakovinné buňky a poté se myška léčí látkou VES.

Počáteční výsledky s látkou VES byly velmi slibné. V Austrálii, kde jsem tehdy působil, jsme díky této látce podávané transdermálně, tedy pomocí vtírání do pokožky ve formě speciálního krému, prodloužili 65leté pacientce s nádorem pohlavního orgánu život o čtyři roky. Přesto je budoucnost této látky jako protirakovinného léčiva pravděpodobně mizivá. To je velmi frustrující, protože látka VES je velmi levná (přidává se například do těsta na pečivo jako zdroj vitamínu E) a taktéž účinná. Ale jedná se o známou látku, která není patentovatelná. Z důvodů mně neznámých je klinické testování protirakovinných látek a jejich zavedení do praktického použití celosvětově závislé na soukromých investorech. Přitom právě látka VES se jeví jako velmi dobrá alternativa: levná a účinná protirakovinná látka, která nepůsobí na nenádorové buňky a která se může aplikovat vnášením do pokožky. To znamená, že pacient by se mohl léčit sám doma, což je velmi pozitivní pro jeho psychiku. Také odpadá velmi nákladná léčba na onkologických klinikách. Ovšem zatím neexistují žádné klinické testy. Zde se mi

chce si povzdechnout a zeptat se, zda se objeví osvícená vláda, která by na takovéto klinické testování věnovala určité prostředky v řádu milionů až miliard korun, a takto výrazně přispěla k boji s velmi zákeřnými nádorovými chorobami (například nádor pohrudnice je neléčitelný). Takové „utrácení“ by daňoví poplatníci jistě kvitovali s povděkem! No a já osobně bych byl velmi hrdým občanem České republiky, kdyby naše vláda v tomto šla příkladem... Ale to jsem odbočil a vrátím se opět k meritu tohoto příběhu.

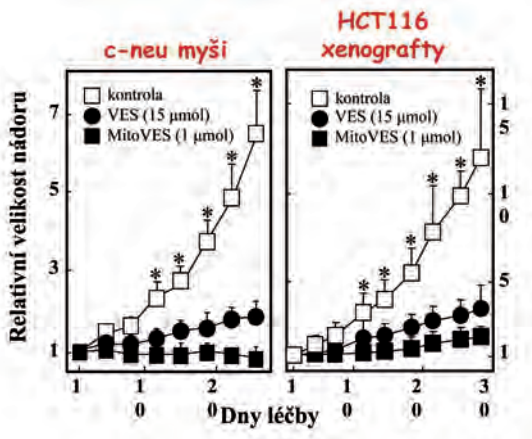
Irský biochemik Mike Murphy se svým novozélandským kolegou, chemikem Robem Smithem, před více než dvaceti lety přišel s inovativním přístupem cílení malých



Mike Murphy



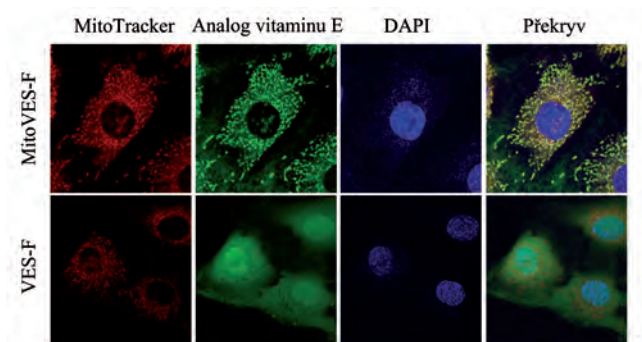
Rob Smith



Obrázek ukazuje na vliv látek VES a MitoVES (podávaný v 15krát nižší dávce) na růst nádorů prsu s vysokým HER2 (vlevo) a na růst kolorektálního nádoru

molekul do mitochondrií. Příkladem je koenzym Q, který takto změnili na mitochondriálně cílený koenzym Q (MitoQ), látku s mnohonásobně vyšší protizánětlivou a antioxidační aktivitou v porovnání s původní, mateřskou látkou. Na začátku 21. století jsme se obrátili na Roba Smithe, zda by se nepokusil se svým týmem připravit látku MitoVES. Tedy původní VES změnit tak, aby tato látka nyní byla cílená přímo do mitochondrií, do oblasti, kde se nachází zásahové místo, mitochondriální komplex II. Jak VES, tak MitoVES působí tak, že přerušují tok elektronů přes komplex II, čímž dochází ke

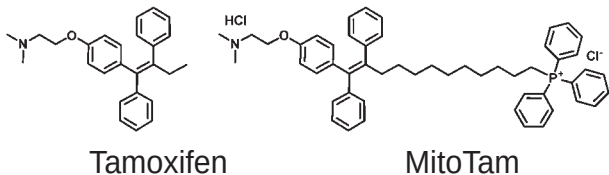
značnému „padání paliva z dopravního pásu“. Navíc, jak jsme zjistili, tato látka mnohem více zabíjela rakovinné buňky než výše popsany VES a také se chovala selektivně vůči nádorovým buňkám. Také jsme se chtěli ujistit, že látka MitoVES se skutečně hromadí v mitochondriích. Proto jsme na molekulu této látky přidali značku, abychom látku mohli detekovat pomocí fluorescenčního mikroskopu. Níže uvedený obrázek velmi pěkně ukazuje na mitochondriální lokalizaci látky MitoVES ve srovnání s mateřskou látkou VES.



Buňky nádoru prsu byly vystaveny zeleně fluorescenčně značeným látkám MitoVES (MitoVES-F) a VES (VES-F) v kombinaci s červenou fluorescentní látkou MitoTracker. Jádra byla značená modře fluorescentní látkou DAPI. Napravo je vidět překryv jednotlivých fluorescenčních signálů

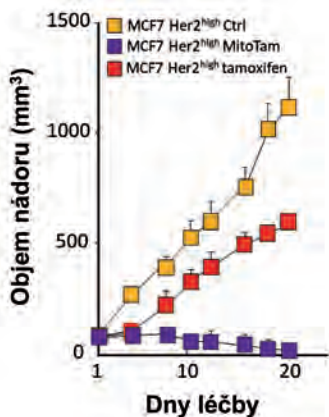
MitoTam, hlavní hráč

Naše další úsilí bylo ovlivněno publikací portugalské skupiny z univerzity ve městě Coimbra, která ukázala, že tamoxifen, tedy látka která je používána jako standardní léčba hormonálně závislých nádorů prsu, v suprafarmakologických koncentracích (tedy koncentracích, které nejsou reálně dosažitelné u pacientů) potlačuje funkci mitochondriálního respiračního komplexu I. Proto jsme se rozhodli připravit mitochondriálně cílený tamoxifen (MitoTam), podobně jako byla připravena látka MitoVES. Ačkoliv teď dost přeskakují, v MitoTamu jsme připravili zatím nejlepší látku s velkým klinickým potenciálem. Jestliže MitoVES působil přes mitochondriální komplex II, pak MitoTam má jako svoje hlavní zásahové místo mitochondriální komplex I, kterým také tečou elektrony (ono „palivo“) směrem ke komplexu V. Funkce látky MitoTam je taková, že přeruší uvnitř komplexu I tok elektronů, a toto mitochondriální „palivo



Struktury látek tamoxifen a MitoTam

Pravá část struktury látky MitoTam zajišťuje mitochondriální cílení látky



Vliv látek tamoxifen a MitoTam (podávaný v 5krát nižší koncentraci) na růst nádorů s vysokým HER2 v myším modelu

padá z dopravníku“, čímž vyvolává kaskádu reakcí, na jejímž konci je smrt rakovinných buněk a s tím související potlačení růstu nádoru.

Jednou z nejzajímavějších vlastností látky MitoTam je nejen schopnost účinně zabíjet velkou škálu rozličných rakovinných buněk, ale také biologická aktivita odlišná od mateřské látky tamoxifenu. Příkladem je nečekaná vlastnost MitoTamu zabíjet rakovinné buňky odvozené od nádoru prsu s vysokým HER2, u něž je tamoxifen poměrně neúčinný. Toto je patrné na přiloženém obrázku, který ukazuje vliv látky MitoTam na růst nádoru odvozeného z buněk nádoru prsu s vysokým HER2, u něž je mateřská látka – tamoxifen v 5krát vyšších dávkách, než v jakých byl podáván MitoTam – poměrně

neúčinná. MitoTam také v myším modelu potlačoval nádory odvozené od lidských buněk trojnásobně negativního nádoru prsu. Ve skupině myšek léčených látkou MitoTam bylo několik zvířat, u nichž došlo k úplnému vyléčení a u nichž ani 6 měsíců po ukončení léčby nedošlo k relapsu, tedy obnovení tvorby nádoru. Pozoruhodná je také skutečnost, že dávky látky MitoTam, které jsou pro nádorové buňky toxické, nejsou škodlivé pro normální, nenádorové buňky. Tyto neobyčejně zajímavé výsledky nám daly podnět k úvahám o klinickém testování látky MitoTam.

Od základního k translačnímu výzkumu

Přechod od základního výzkumu k výzkumu translačnímu, tedy směrem k použití látky na pacientech, je velmi komplikovaný a zasloužil by poměrně obsáhlý výklad. Jedním z hlavních aspektů je spolupráce s investorem, který je ochoten do projektu vložit vlastní prostředky proti know-how, které do něj vkládá vědecký pracovník – vynálezce či jeho zaměstnavatel. V případě látky MitoTam byl tento proces poměrně zajímavý a vlastně to, co následovalo, bylo shodou celkem šťastných náhod – na které ovšem člověk musí být připraven. Tou šťastnou shodou okolností bylo to, že jsme začali spolupracovat s panem magistrem Karlem Komárkem, který do projektu, směřujícího ke klinické aplikaci, vložil nemalé prostředky a také vysokou osobní iniciativu. Díky tomu se nám v relativně malé skupině podařilo úspěšně dostat přes překážku preklinického testování na potkanech a psech. O to se neobyčejně zasloužila Servisní technologická laboratoř Biotechnologického ústavu a také náš kolega Ing. Prchal, který v preklinických a nyní klinických studiích funguje jako jakýsi koordinátor neboli odborně monitor.

Klinické hodnocení

Pokud se dostaneme až sem, můžeme začít uvažovat o klinickém hodnocení nové látky na pacientech. Toto je opět kapitola sama pro sebe a zmíním se zde pouze o zásadních bodech. Především je třeba získat zájem lékařů – onkologů, kteří studii budou realizovat. Pak je nutné získat povolení regulátora, což je v České republice Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dále je nutné připravit testovanou látku MitoTam v režimu zvaném Good Manufacturing Practice, což samo o sobě vyžaduje poměrně komplikovanou logistiku. A pak může začít klinické hodnocení fáze 1. Zde se u trojčlenných skupin pacientů s metastatickými nádory testuje zvyšující se dávka látky, až se dojde k toxickým dávkám. Pro nábor pacientů je třeba stanovit takzvaná zařazující kritéria. Velmi stručně: všichni pacienti v této fázi klinického testování jsou po ukončené léčbě (tedy jsou neléčitelní standardními postupy), všichni jsou ve stavu, kdy se jejich nádor či nádory zvětšují (tedy progredují) a většina pacientů je ve stavu metastatické choroby, kdy primární nádor začal vytvářet nádory sekundární. Již během této fáze klinického testování jsme zahájili fázi 1b, kdy se testovala toxicita MitoTamu při jeho opakovaném podávání. Z osmnácti pacientů, kteří dostávali látku MitoTam (v dávce 1 mg/kg) třikrát týdně po dobu 8 týdnů v režimu 1. týden léčba, 2. týden bez léčby, byl léčebný účinek pozorován u šesti. Mezi těmito pacienty byli jedinci s rozličnými typy nádorů. Níže je ukázán průběh léčby u dvou

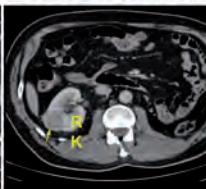
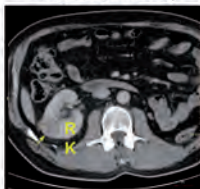
pacientů s takzvaným světlobuněčným *nádorem ledvin*. U pacienta 1 jde o stabilizaci metastáz v pravé ledvině, u pacienta 2 o výrazné zmenšení metastatického nádoru v chirurgickém lůžku po odebrání levé ledviny, v níž byl nádor primární. Toto je zatím nejlepší, poměrně nečekaně pozitivní výsledek, který máme a který nám také

Pacient 1 – stabilizace choroby – cílená léze v pravé ledvině (RK)

Entry CT (02.01.19)

Exit CT scan (02.07.19)

Exit CT scan (16.10.19)

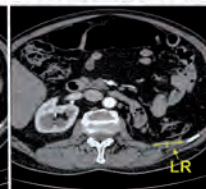
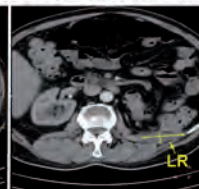


Pacient 2 – regrese choroby – lokální relaps v chirurgickém lůžku levé ledviny (LR)

Entry CT (25.02.19)

Exit CT scan (19.07.19)

Exit CT scan (24.10.19)



Vliv dlouhodobého působení látky MitoTam na dva pacienty s nádorem ledvin

Pacient 1 vykazuje stabilizaci nádorů, pacient 2 výrazné zmenšení.

V obou případech se jedná o metastatický nádor

dává velké naděje pro testování látky MitoTam ve 2. fázi. Nemluvě o tom, že oběma pacientům toto dalo velkou naději na záchranu života.

Pokud se jedná o naše plány týkající se 2. fáze testování látky MitoTam, momentálně řešíme strategii dalšího postupu. Pro 2. fázi je třeba zvolit vhodnou kandidátní diagnózu a léčebný režim. Na základě výsledků fáze 1 zvažujeme kombinaci léčby látkou MitoTam s imunoterapií u pacientů s renálním karcinomem. Naše představa je, že MitoTam zajistí likvidaci větší části nádorové masy a imunitní systém následně zajistí jakési „dočistění“ nádoru. Vhodnými kandidáty pro kombinatorní léčbu jsou tzv. *checkpoint inhibitory*, které se již v léčbě renálního karcinomu uplatňují a za jejichž objev byla v roce 2018 udělena Nobelova cena za lékařství a fyziologii. Zda se tato naše představa naplní, bude známo možná za



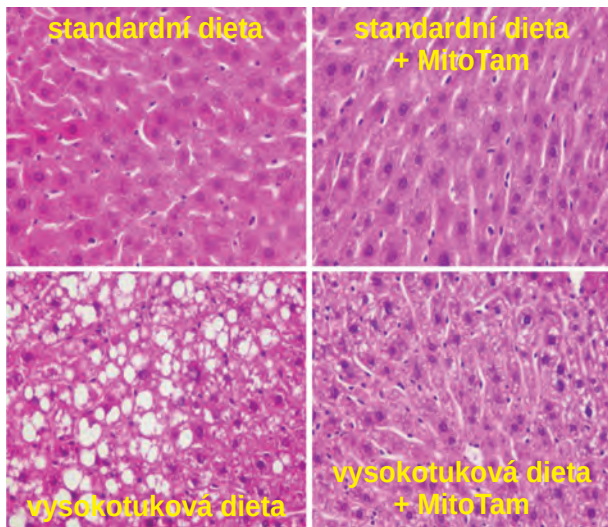
Nositelé Nobelovy ceny za rok 2018 Tasuku Honjo a James Allison
(Foto Bengt Nyman, Flickr.com, Creative Commons)

2–3 roky. Zatím se snažíme testovat tuto kombinaci na myších modelech nádoru ledviny, přičemž naše prozatímni výsledky vypadají poměrně slibně.

MitoTam, změna účelu

A ještě o jednom zajímavém efektu látky MitoTam, který jde za hranu nádorových onemocnění, bych se chtěl zmínit. V odborné literatuře se poslední dobou hojně setkáváme s anglickým výrazem *repurposing*. Znamená to v podstatě něco jako „změnu účelu“. Označuje se tak použití látek se známými biologickými vlastnostmi jiným než původně známým způsobem. Například nejčastější lék proti cukrovce 2. typu, metformin, se testuje jako možná protirakovinná látka. My jsme nedávno zjistili, že MitoTam má jednu velmi nečekanou vlastnost: likviduje senescentní buňky, tedy buňky, které se vyznačují stárnutím. Tyto buňky se přirozeně ve větším měřítku vyskytují u starší populace, ale jsou také doprovodným a komplikujícím faktorem řady onemocnění, včetně již zmíněného diabetu. Proto jsme se rozhodli studovat vliv látky MitoTam na *diabetes mellitus 2. typu*, což je nemoc, kterou lze chápat jako celosvětovou „epidemii“ a která je víceméně neléčitelná. Ani použití metforminu nelze chápat jako léčbu v pravém slova smyslu, ale spíše jako intervenci, která slouží k tomu, aby se choroba udržovala v určitých mezích a aby se dále neprohlubovala. Jako model diabetu jsme použili myši, které byly vystaveny vysokotukové dietě po dobu 6 měsíců, kdy se jejich hmotnost téměř zdvojnásobila a kdy u nich došlo také k typickým projevům diabetu, jako je snížené vstřebávání glukózy z krve. Velmi známým projevem diabetu jsou poruchy tkání, jako jsou například játra. Na přiloženém

obrázku je vidět stav jaterní tkáně myši po 6 měsících na vysokotukové dietě. Dochází zde k typickému ukládání tuku v játrech, což pak vede k jejich selhání. Po 6 měsících jsme myšky podrobili čtyřtýdenní léčbě látkou MitoTam, načež došlo k odstranění některých průvodních jevů diabetu. Krásným příkladem je opět jaterní tkáň, kde došlo ke snížení ukládání tuku, ale i další parametry, jako je snížení hmotnosti pokusných zvířat a hladiny cukru v krvi.

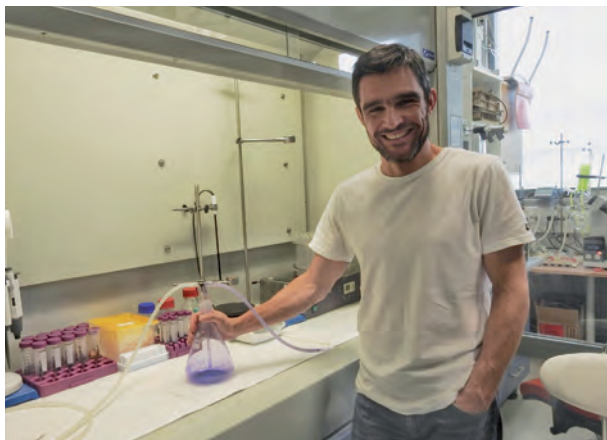


Myši po 6 měsících standardní a vysokotukové diety byly vystaveny působení látky MitoTam, načež byly testovány účinky na jaterní tkáň

Je tedy velmi pravděpodobné, že látka MitoTam, připravená a studovaná za účelem potenciálního protirakovinného účinku, má i jiné pozoruhodné a klinicky velmi zajímavé vlastnosti.

Závěr a poděkování

Na závěr bych chtěl vyslovit díky a uznání. Především chci poděkovat své rodině, která mě věrně následuje po světě z jedné vědecké stáže na další, což je při několika přesunech mezi kontinenty velmi náročné. Dále bych chtěl poděkovat svým spolupracovníkům, kteří se na výzkumu, o němž jsem hovořil, za ty roky podíleli. Jsou to zejména bývalí členové naší laboratoře v Austrálii, kde tento výzkum byl zahájen. Dále členům naší laboratoře v Biotechnologickém ústavu v Praze, zejména RNDr. Soně Hubáčkové, Ph.D., a Mgr. Jakubovi Rohlenovi, Ph.D., kteří



Jan Štursa



Luboš Petruželka



Zuzana Bielčíková



Martin Haluzík



Jana Pěkníková

se významně podílí na výzkumu efektu MitoTamu na nádorová i nenádorová onemocnění. Velký dík patří Ing. Janu Štursovi, Ph.D., nyní také pracujícím v Biotechnologickém ústavu, který zhruba před deseti lety pracoval v naší laboratoři v Austrálii a po opravdu velkém úsilí se mu podařilo látku MitoTam připravit. Dále členům naší australské i české laboratoře, kteří charakterizovali biologické účinky látky MitoTam v kontextu základního výzkumu. Přechod do klinické fáze by nebyl možný bez velmi aktivní účasti, a to zdaleka nejen finanční, společnosti SmartBrain, zastoupené panem magistrem Karlem Komárkem starším, a taktéž společnosti KKCG. A vlastní realizace klinických testů by byla zcela nemožná bez naprosto zásadní účasti klinických pracovníků. Proto chci moc poděkovat prof. MUDr. Petruželkovi, CSc., přednostovi Onkologické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, za jeho zejména morální podporu klinického testování a MUDr. Zuzaně Bielčikové, Ph.D., která klinickou studii vede z praktického hlediska s obrovským nasazením, nad rámec svých běžných pracovních povinností. Prof. MUDr. Martinu Haluzíkovi, DrSc., z Institutu klinické a experimentální medicíny děkuji za zapojení jeho i celého jeho týmu do společného výzkumu látky MitoTam jako potenciálního léku proti diabetu 2. typu. Nakonec chci vyslovit dík paní doc. RNDr. Janě Pěkníkové, CSc., pod jejímž vedením se Biotechnologický ústav nyní řadí mezi špičková vědecká pracoviště nejen v České republice, ale jeho věhlas sahá i za hranice. Právě díky ní se zde podařilo nastavit harmonické prostředí,

ve kterém se velice dobře pracuje, a jsem přesvědčen, že Biotechnologický ústav si dál povede skvěle, bude dosahovat ještě lepších výsledků a stane se pilířem české vědy. Paní docentka má také velkou zásluhu na přenosu základního výzkumu na látce MitoTam směrem ke klinické aplikaci.

Na samý závěr bych chtěl zmínit jedno přísloví. Ač nejsem přítel vzletných vyjádření, chtěl bych znovu upozornit na několik pacientů, u nichž ve fázi Ib došlo ke stabilizaci či zmenšení nádoru a jimž jsme snad pomohli zachránit život, anebo jsme jim minimálně dali značnou naději. To přísloví zní: Zachráníš-li jeden život, zachránil jsi celé lidstvo. Já jsem pevně přesvědčen, že to bude více než jeden život. Ale i kdyby to byl pouze ten příslovečný jeden život, tak to celé stálo za to! A věřím, že náš základní výzkum, který se nám i daří aplikovat do praktického použití, přinese další zajímavé protirakovinné látky a bude inspirací pro další vědecké skupiny u nás i v zahraničí.



Akademie věd
České republiky

SLAVNOSTNÍ PŘEDNÁŠKY AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY

IX.

Jiří Neužil

Nové přístupy k léčbě nádorových onemocnění

Zaměřeno na mitochondrie

Odpovědná redaktorka Petra Královcová

Technická redaktorka Ivana Říhová

Vydalo Nakladatelství Academia,

Středisko společných činností AV ČR, v. v. i.,

Vodičkova 40, 110 00 Praha 1

Vydání první, Praha 2020

Ediční číslo 12718

Grafický návrh a zpracování obálky Studio Press

Sazba a tisk **SERIFA**®, s. r. o., Jinonická 80, 158 00 Praha 5

ISBN 978-80-200-3137-2

ISBN 978-80-200-3137-2



9 788020 031372