
Tolar: Multioborový přístup nám otevírá nové možnosti výzkumu

Tolar: Multioborový přístup nám otevírá zcela nové možnosti výzkumu

„Doufám, že se ze současné koronavirové pandemie ponaučíme,“?? říká imunolog **Pavel Tolar**, vedoucí výzkumné skupiny na Francis Crick Institute v Londýně. S využitím nových multioborových technik se snaží lépe pochopit fungování imunitního systému, které by mohlo vést až k vývoji nových účinnějších vakcín i k novým léčebným terapiím.



Vaše výzkumná skupina studuje aktivaci imunitního systému, konkrétně B-lymfocytů. Co si pod tím můžeme představit?

Buňky imunitního systému detekují přítomnost infekcí, patogenů nebo jakýchkoli jiných cizorodých částic v těle. Celý proces je řízen receptory na povrchu buněk, na které se tyto cizorodé částice naváží, a to aktivuje B-lymfocyty. My se snažíme pochopit, jak to funguje a jak se to vzájemně ovlivňuje a reguluje. Imunitní buňky musí být dostatečně citlivé k cizorodým látkám, ale zároveň to nesmí přehnat – v tom případě dochází k alergiím nebo autoimunitním onemocněním.

Jak se zkoumá imunitní systém? Jak vypadá práce vašich studentů v laboratoři?

K výzkumu používáme především buněčné kultury, které pěstujeme v laboratoři. Tyto buňky můžeme uměle stimulovat nebo jim dodat určité signály a studovat, jak se jednotlivé proteiny nebo geny mění. K tomu používáme metody molekulární biologie, které jsou založené na analýze DNA, RNA i proteinů. Využíváme také optické zobrazovací metody – fluorescenční mikroskopii, kdy jednotlivé proteiny v buňkách obarvíme různými barvičkami a pak pod mikroskopem sledujeme, co se v živých buňkách děje.

Co považujete za svůj největší vědecký úspěch?

Je těžké jmenovat jeden, je to spíše postupný vývoj. Během postdoktorandského pobytu na NIH v USA jsme vyvinuli nové techniky fluorescenční mikroskopie, které umožnily sledovat živé B-lymfocyty – to bylo revoluční pro celý obor a umožnilo nám to zcela nový směr výzkumu.

Teď jsme se zaměřili na multioborový přístup – spolupracujeme s bioinformatiky a nanotechnologi, kteří nám pomáhají vizualizovat, co se v buňkách děje. Díky tomu jsme nedávno objevili, že B-lymfocyty nedetekují patogeny pouze chemicky pomocí vazby na receptor, ale i mechanicky. Funguje to podobně jako dotek lidského prstu, který se snaží poznat, čeho se dotýká. Buňky se naváží na patogen a pak za něho zatahají, což se děje pomocí cytoskeletu, což je něco jako svaly a kostra buňky, a podle toho buňky poznají, zda se jedná o hrozbu. A to nejde prokázat pomocí tradičních metod, takže jsme vyvinuli speciální nanoskopické senzory vyrobené z kousků DNA, které v sobě mají fluorescenční značky a pokud lymfocyty za tyto senzory zatahají, tak se rozsvítí, a to můžeme pozorovat pod mikroskopem. To nám otevřelo zase zcela nové možnosti výzkumu.



Seriál „**Czexpats in Science z UK**“? přináší rozhovory s úspěšnými absolventy Univerzity Karlovy, kteří vědecky působí v zahraničí.

Vzniká ve spolupráci s [Czexpats in Science](#), spolkem, který propojuje české vědce v zahraničí mezi sebou a také s vědci a institucemi v České republice.

Jaké jsou trendy současné imunologie?

Největší pokrok v poslední době zaznamenává nádorová imunoterapie. Víme, že imunitní systém může nádory potlačit, ale bylo těžké zjistit jak a proč to někdy nefunguje. To se již dnes docela dobře ví a už je i řada terapií, které stimulují imunitní systém, aby cíleně ničil nádorové buňky.

Další pokrok imunologie je vývoj léků na bázi protilátek. Protilátky jsou proteiny pro tělo přirozené a jsou velmi dobře tolerované, nemají tolik vedlejších účinků jako klasické léky. Doba od výzkumu do využití v klinické praxi je mnohem kratší. Nevýhodou je ale velmi vysoká cena.

Obecně potenciál imunitního systému je opravdu veliký. Tradičně to byl boj proti infekčním onemocněním, který byl v posledních letech trochu stranou pozornosti, ale teď s koronavirem je to zase velmi aktuální. Imunitní systém ovlivňuje i metabolismus, podílí se na vzniku autoimunitních chorob či alergií.

Kolik toho o imunitním systému ještě nevíme?

My nevíme, co nevíme (*směje se*). Většinu věcí víme, tomu základnímu už rozumíme. Výzvou do budoucna je komplexita celého systému. Tradičně věda chtěla mít jednu otázku a k tomu jasnou stručnou odpověď. To už dnes nestačí, když chceme zohlednit všechny faktory, které hrají roli. To už nejde zvládnout běžným přemýšlením, k tomu je potřeba počítačová analýza a do budoucna možná i umělá inteligence, která to pro nás zpracuje, abychom to byli schopni pochopit a využít.

Vaše skupina se také zabývá výzkumem nových vakcín. V čem budou nové?

U vakcín se současně zkoumá, jak je vylepšit, aby nejen vyprodukovaly dostatečné množství protilátek, ale aby to byly protilátky vysoké kvality a s širokým účinkem. To byl problém třeba u vakcín proti HIV, ale týká se to i chřipky, kdy se patogen mění velice rychle – mutuje. Na takové viry jsou pak vakcíny neúčinné, protože imunitní systém nerozpozná nový zmutovaný kmen viru. Zjistilo se, že imunitní systém umí vytvářet protilátky, které jsou širokospektré a rozpoznávají celou řadu podobných virů. Snažíme se pochopit za jakých okolností B-lymfocyty produkují tyto širokospektré protilátky a proč se to někdy neděje. To by mohlo být klíčové při výrobě nových multifunkčních vakcín například proti chřipce.



- **Francis Crick Institute** v Londýně je největší biomedicínská laboratoř v Evropě - zaměstnává celkem 1500 vědců a dalších profesí. Je to projekt tří londýnských univerzit a tří dalších organizací, které v Británii financují vědu a výzkum. Vznikl v roce 2015 a nese jméno po objeviteli struktury DNA Francisu Crickovi. Ředitelem ústavu je genetik Sir Paul Nurse (nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu 2001). „The Crick“? má přinášet přelomové objevy v biomedicínských vědách. Institut je unikátní i svoji architekturou – zaměstnanci ji někdy přezdívají „katedrála sira Paula“? – dle něho, má budova hned při vstupu inspirovat a také podporovat mezioborové spolupráce.

Co byste vzkázal lidem, kteří odmítají očkování?

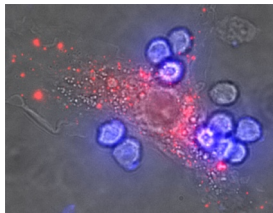
Vakcíny jsou největší výtěžek lékařské vědy, zachránily nejvíce životů. Vakcíny jsou prevence – díky tomu, že byly úspěšné v minulosti, jejich efekt už dnes není tolik vidět, protože se již s řadou onemocněním nesetkáváme. Velmi důležitá je osvěta a edukace – přístup k informacím a důvěra ve fakta. To je to, co odjakživa posouvá lidstvo kupředu

Myslíte si, že koronavirus změní názor společnosti na očkování?

Záleží, jak se situace vyvine. Pokud se podaří vyvinout vakcínu rychle, v době, která pomůže infekci zastavit nebo zamezit dlouhodobému šíření viru, tak doufám, že ano - že to společnost přesvědčí. Pokud ale vakcína přijde pozdě, tak to nebude mít takový efekt. Osobní zkušenost je velmi cenná.

Proti koronaviru se testuje mnoho typů vakcín. Která má největší šanci na úspěch?

To nedokážu odhadnout. Koronavirus tolik nemutuje – je to poměrně stabilní terč, na který se dá vakcína dobře cílit. Ale skutečný úspěch vakcíny závisí na mnoha faktorech, které se předem velice těžce odhadují – záleží, jak rychle se dá produkovat, jak je bezpečná, jak bude účinná, jak bude drahá výroba.



Jak vzpomínáte na studium na Univerzitě Karlově? Jak se liší od výuky v zahraničí?

Vystudoval jsem 1. LF UK a také jsem absolvoval některé přednášky na Přírodovědecké fakultě. Doktorát jsem dělal na Ústavu molekulární genetiky Akademie věd. Výuka v ČR je jiná – je zaměřena hodně na výuku znalostí. Studenti jsou zvyklí spíše poslouchat. Naopak v Americe i v Anglii jsou studenti při výuce mnohem aktivnější – musí interagovat, diskutovat, řešit projekty. Osobně mi chybělo, že jsem v tom nebyl více trénován.

Co byste poradil českým studentům, kteří zvažují vědeckou kariéru?

Musí si vybrat dobrý tým, to je základ. A měli by trénovat, jak si správně položit otázku a jednoduše na ni odpovědět. To je velmi důležitá schopnost, která se dá vycvičit. A také by se měli naučit komunikovat – jak prezentovat výsledky a naučit se dobře psát. To je samozřejmě trochu ovlivněno i jazykovou bariérou, protože věda probíhá v angličtině.

Proč jste se stal vědcem – imunologem?

Vždy mě lákala vědecká práce – hledat odpovědi, zkoumat něco nového, snažit se porozumět. Líbilo se mi, že lékařská věda tomu všemu dává smysl. Už během studia medicíny jsem věděl, že bych chtěl být spíše v laboratoři a pracovat ve vědě než na klinice. A imunologii jsem si zvolil proto, že to byl obor, ve kterém jsou velmi zajímavé otázky, které byly stále nezodpovězené. V té době jsme o imunitním systému věděli mnohem méně.

Co vás baví na vědě?

Baví mě snažit se pochopit, jak něco funguje, něco nového objevit. Většina mých projektů je základní výzkum, který je motivován zvědavostí, kdy se snažíme najít něco zajímavého ale zároveň užitečného. Také mě baví, že práce ve vědě zahrnuje mnoho různých činností. Není to jen o geniálních myšlenkách, ale i o tom, jak je realizovat, jak řídit tým, jak sehnat peníze, jak prezentovat výsledky, jak řešit problémy a zahrnuje to samozřejmě i mnoho nevědecké administrativy. Je to velmi pestrý a komplexní projekt management.

Zvažujete někdy návrat do České republiky?

Jsem moc spokojený na současné pozici, ale návrat je možnost, kterou nikdy nevyklučuji. V Čechách máme stále rodinu a pocitově je to stále velmi blízko, i když teď se to možná kvůli Brexitu trochu změní. Je to otevřené, ale myslím, že někdy určitě.

MUDr. Pavel Tolar, Ph.D.

Vystudoval všeobecné lékařství na 1. LF UK, doktorát získal na Ústavu molekulární genetiky AV ČR. Jako postdoktorand pokračoval na National Institutes of Health, USA. V roce 2009 založil vlastní výzkumnou skupinu na Medical Research Council National Institute for Medical Research v Londýně. V roce 2013 získal EMBO Young Investigator Award a od roku 2015 působí jako vedoucí výzkumné skupiny „Immune Receptor Activation Laboratory“?? na nově vzniklém Francis Crick Institute v Londýně.