

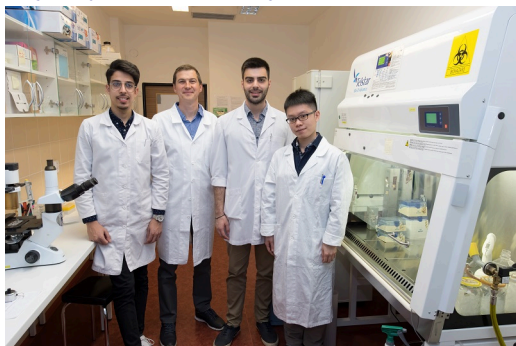
---

# Rakovinu nikdy nevymýtíme jednou zázračnou pilulkou

---

## Rakovinu nikdy nevymýtíme jednou zázračnou pilulkou

„Největší úskalí léčby rakoviny tkví v její podstatě jakožto genetické nemoci. Nádorové buňky mohou snadno mutovat, a procházet tak po celý svůj život jakousi zrychlenou evolucí. Některé si navíc časem vyvinou proti lékům rezistenci,“ vysvětluje **Jakub Hofman** z Farmaceutické fakulty v Hradci Králové UK, který zkoumá enzymy v lidském těle, jež dokáží úspěšné onkologické léčbě bránit. Jeho Výzkumná skupina nádorové farmakologie prokázala, jak lze tyto enzymy pomocí určitého léku „vypnout“ a při současném podání dalšího protinádorového přípravku zvýšit terapeutický efekt. Objev byl nedávno zveřejněn v prestižním časopise *Cancers*.



**Vystudoval jste nejprve biochemii na Univerzitě Palackého v Olomouci a následně farmakologii a toxikologii na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové UK. V čem vám absolvovaný „dvojbor“ pomohl ve vědecké práci?**

Farmakologie je do značné míry postavena na biochemických poznatcích a principech, avšak mým prvotním zaměřením byla biochemie rostlinná. Pro vědeckou práci v oblasti humánní farmakologie jsem potřeboval získat základní znalosti anatomie, klinické farmakologie a farmacie obecně. Zbytek už šel relativně hladce. Myslím, že díky tematické rozpolcenosti jsem paradoxně získal schopnost nahlížet na řešení problémů kreativně a z takových úhlů pohledu, které by člověka se zkušenostmi pouze z jednoho oboru nenapadly. Během své vědecké kariéry jsem postupně nahlédl do humánní buněčné a molekulární biologie, genetiky, genové terapie a nanomateriálů pro lékařské využití. Více než ve vědě tak cítím, že mám co dohánět v edukační rovině. Bylo pro mne opravdu náročné přeorientovat se z rostlinek na lidi a začít vyučovat stěžejní farmaceutickou disciplínu – farmakologii. Na druhou stranu mi tento obor učaroval, našel jsem v něm ohromné zalíbení a na základě odezvy od studentů to snad s mými pedagogickými schopnostmi nebude úplně špatné (*smích*).

**Proč jste pro svůj výzkum zvolil zrovna rakovinu?**



Po pravdě, z počátku jsem ji nevnímал jako svůj vysněný obor. Toto téma mi bylo určeno školitelem PhD studia a až postupně jsem zjistil, že je to oblast, která mě fascinuje a chci se jí věnovat dlouhodobě. Na nádory umírá přibližně stejný počet pacientů jako na kardiovaskulární onemocnění a společně jsou zodpovědná za bezmála dvě třetiny všech úmrtí, přitom existují tisíce jiných chorob. Je tedy logické, že jakýkoliv posun v terapii nádorů může pomoci obrovskému počtu pacientů. Proto mě experimentální onkologie baví a vidím v ní smysl. Vnímám ji také jako velkou výzvu. Nádorová onemocnění jsou neuvěřitelně složitá a proměnlivá, existují stovky podtypů a dnes je již dobře známo, že i v anatomicky

zdánlivě celistvém nádoru se skrývá celá řada subpopulací buněk, které se geneticky odlišují a na léčbu také jinak reagují. Vyvinutí úspěšné protinádorové strategie, jež se uplatní v klinické praxi, je tak vždy obrovský úspěch.

### **Myslíte, že se ji někdy podaří úplně vymýtít?**

Pochybuji, a rozhodně se nebude jednat o prototyp jedné zázračné pilulky. Dílčí pokroky v boji s nádorovými onemocněními však možné jsou a motivují nás k další práci.

Publikace [Výzkumné skupiny nádorové farmakologie](#), kterou vede Jakub Hofman, zveřejněná v časopise *Cancers*, navazuje na několikaletý výzkum role biotransformačních enzymů CYP450 ve farmakokinetické lékové rezistenci. Přináší historicky první přímý důkaz zapojení CYP3A4 v tomto fenoménu a možnosti využití lékové interakce na tomto enzymu pro zvýšení účinnosti docetaxelu. Z výsledků vyplývá, že enzym CYP3A4 představuje významný aditivní rezistenční mechanismus k lékovým transportérům, jehož modulace má potenciál vylepšit klinické výstupy kombinační protinádorové farmakoterapie.

### **Jak byste laikovi popsal váš poslední objev?**

Většina protinádorových léčiv se musí dostat do rakovinné buňky, kde má svůj cíl, na který se váže. Zapadají do sebe jako klíč do zámku a jakmile se spolu spojí, spustí se řetězec biologických událostí, jež ve výsledku vedou k zastavení růstu nádoru a jeho zničení. Enzym CYP3A4 je schopen změnit chemickou strukturu léčiva (v našem případě docetaxelu), které pak již nezapadá do svého cíle a není schopné vyvolat zničení rakovinných buněk. Tato hypotéza již sice existovala, dosud pro ni však nikdo nepodal přímý důkaz.

**Prokázali jsme, že pokud enzym CYP3A4 „vypneme“ pomocí dalšího protinádorového léčiva, je možné plně obnovit aktivitu léku docetaxelu.**

### **Vy jste tento rezistenční mechanismus nejen potvrdili, ale zašli ve výzkumu ještě dále.**

Ano, prokázali jsme, že pokud enzym CYP3A4 „vypneme“ pomocí dalšího protinádorového léčiva, je možné plně obnovit aktivitu docetaxelu. Jelikož léčivo-vypínač působí také protinádorově, společné podání obou léčiv má ve výsledku výrazně vyšší terapeutický efekt, než když se podají zvlášť.

### **Jak může váš objev ovlivnit léčbu rakoviny v praxi?**

Odborně se kombinačnímu účinku, který jsem zmínil, říká synergizmus a v onkologické léčbě je naprosto zásadní. Při chemoterapii se velmi často využívají takzvané chemorežimy, což není nic jiného než kombinace různých protinádorových léčiv. Synergizmus, který je za jejich klinickou účinností často skryt, umožňuje snížit jejich dávkování. Tím se omezí toxické projevy, které chemoterapii neodmyslitelně doprovází. Je nutno dodat, že před možným posunem našich výsledků do klinické sféry bude nutné podrobné ověření jejich reálné využitelnosti na klinických modelech a následně u pacientů. To je nejen běh na dlouhou trať, ale bohužel se může jednat i o slepou uličku.

### **Proč jste se rozhodl ve výzkumu zaměřit právě na fenomén lékové rezistence v onkologické léčbě?**

V rámci postgraduálního studia jsem začínal studiem lékových transportérů, jejichž role v rezistenci je známa po dlouhou dobu. Fungují jako výkonné pumpy, jež vylučují léčivo z buňky ven. Tento děj znemožňuje účinné látky působit v koncentraci, která je pro správný léčebný efekt nezbytná. Postupem času jsem zatoužil téma rozvinout a začal se věnovat možné rezistenční roli u enzymů, která cytostatika (látky, které se používají k léčbě nádorových onemocnění, pozn. red.) inaktivují. Jak jsem zmínil, tato hypotéza již existovala, dosud však byly podány pouze nepřímé důkazy. Výzkumy navíc probíhaly v modelech, které vzhledem k současné expresi mnoha metabolických enzymů neumožnily selektivní určení enzymu, který se na rezistenci podílí. Zajímalo nás, jak to tedy s tou rolí enzymů v rezistenci doopravdy je.



### **Co plánujete dál?**

Rád bych prostudoval všechny vytipované biotransformační enzymy a popsal fenomén farmakokinetické rezistence v plné šíři. Momentálně se ve spolupráci se zahraničními kolegy začínáme věnovat biotransformačním enzymům II. fáze a čeká nás ještě mnoho práce, abychom tuto oblast řádně prostudovali a popsali. Velmi důležité je pro nás ověření dosavadních výsledků na klinických modelech, např. nádorových buňkách získaných přímo od pacientů, toto téma nyní intenzivně rozvíjíme. Mimochodem studiem role enzymů v lékové rezistenci se částečně vracím k oboru, který jsem absolvoval a vždy bude mou srdeční záležitostí.

### **V čem tkví největší úskalí léčby rakoviny?**

Hlavní potíž spočívá v samotné její podstatě jakožto genetické nemoci – nádorové buňky mohou snadno mutovat, a prochází tak po celý svůj život jakousi zrychlenou evolucí. Postupem času získávají víc a víc vlastností, jež jim umožňují se množit bez ohledu na kontrolní mechanismy. Tento vývoj končí u metastatických forem, které jsou velmi agresivní,

invazivní a často také rezistentní k léčbě. Právě proto je potřeba diagnózy a terapeutického zásahu v ranné fázi, kdy těmito vlastnostmi nádor ještě nedisponuje. Velkým problémem jsou reziduální nádorové buňky a buňky se získanou lékovou rezistencí, které se selektují v průběhu farmakoterapie a vedou k častým relapsům a selhání terapie. V této kritické oblasti se snaží pomoci mnoho vědců včetně nás.

Ideální je pracovat na více projektech najednou, aby měl člověk v případě zklamání možnost upnout se na alternativní úkol, jehož řešení funguje.

#### **Dostáváte se při své práci do slepých uliček?**

Samozřejmě, to je téměř náš denní chléb (*smích*). V naší deskriptivně založené vědě se velmi často stane, že se nepotvrdí očekávaná interakce nebo hypotéza. Člověk se musí naučit toto přijímat a ideálně pracovat na více projektech najednou, aby měl v případě zklamání možnost upnout se na alternativní úkol, jehož řešení funguje. Nejhorší je, když se sejde více selhání najednou, například se nedaří získat zajímavé výsledky, zavést metodu, a navíc ještě dojde k odmítnutí článku časopisem. Přiznám se, že i po bezmála dvaceti letech praxe se mnou takový souběh negativních okolností dokáže pěkně zamávat a odrazí se to i v osobním životě. Myslím, že hodně potenciálních vědců skončilo svou kariéru hned na začátku, protože se setkali s tématem, které jim delší dobu skýtalo pouze negativní výsledky.

#### **Očekáváte, že současná koronavirová krize nějak ovlivní vaše další kroky ve výzkumu?**

Nebojím se, že by v krátkodobém horizontu přímo ovlivnila naše směřování či financování. V obecné rovině však očekávám při rozdělování grantů upřednostňování aplikovaného výzkumu, což je trend, který nastoupil již před několika lety a koronavirová krize ho nejspíš ještě posílí. Aplikovaný výzkum totiž představuje důležitý hnací prvek ekonomiky a přináší prospěch veřejnosti většinou v relativně krátkém časovém horizontu. Fascinovalo mě, v jak rekordně krátké době se například kolegům z ČVUT podařilo vyvinout respirátory hravě zvládající ochranu úrovně FFP3, a zejména jak rychle se je ve spolupráci se soukromým sektorem podařilo dostat na trh a k zdravotnickému personálu. Podobný příběh se očekává u nanovláknenných roušek. Takový typ výzkumu a vývoje si jednoznačně zasluhuje finanční podporu, nicméně pevně věřím, že zůstane v rozumné rovnováze s projekty, jejichž benefit lidé pocítí až po delší době. Tedy třeba právě těch farmaceuticky zaměřených, jimž se věnuji já a desítky mých kolegů u nás na fakultě.

RNDr. Jakub Hofman, Ph.D. absolvoval nejprve magisterské studium v oboru biochemie na Univerzitě Palackého v Olomouci a následně pokračoval v doktorandském studiu na Farmaceutické fakultě v Hradci králové Univerzity Karlovy (Ph.D. v oboru farmakologie a toxikologie; RNDr. v biochemii). Pracoval jako výzkumný pracovník v oblasti molekulární biologie a genetiky, absolvoval půlroční stáž v Německu (Institut für Toxikologie und Pharmakologie für Naturwissenschaftler). Nyní přednáší na FAF UK farmakokinetiku, farmakologii a moderní strategie ve farmakoterapii. Mezi oblastmi jeho výzkumu patří především protinádorová farmakoterapie a farmakokinetická odolnost vůči lékům.