

Příběhy dvou chemiků aneb Jak je důležité mít svého Erika De Clercq (a Johna Martina)

V pražském Dejvickém divadle měla 5. dubna 2018 premiéru hra Petra Zelenky s názvem *Elegance molekuly*, dramatizující příběh objevu tenofoviru, celosvětově nejpoužívanějšího léku proti HIV, jenž zachraňuje životy milionům nakažených na celé planetě. Hra si vysloužila (právem) skvělé kritiky a média ji přivítala jako poctu velkému českému chemikovi prof. RNDr. Antonínu Holému, DrSc., dr. h. c. mult., který v r. 2012 zemřel. Životní dílo pana profesora bylo shrnuto na mnoha místech – hledání v Googlu poskytne kolem 25 tisíc odkazů, získal řadu čestných doktorátů a profesur a opakovaně se spekulovalo o možném udělení Nobelovy ceny. O čtyři dny později, 9. dubna 2018, zemřel v domově pro seniory v Českém Brodě Alois Pískala. Když zkusíte vyhledat jeho jméno na internetu, objeví se jen několik odkazů. Nejnápadnější je zpráva z Kolínského deníku z 16. listopadu 2013 s titulkem *V domově pro seniory znějí svatební zvony*, s oznámením, že se v penzionu Anna vzali pan Alois Pískala a paní Hana Havlová. Svatebčany oddával pan starosta a novomanželé si večer dopřejí svou oblíbenou bílou kávu z automatu.

RNDr. Alois Pískala, CSc., v Ústavu organické chemie a biochemie Československé akademie věd připravil jako první už v r. 1964 protinádorový lék azacytidin (decitabin), prodlužující život milionům pacientů, který v posledních letech přináší farmaceutickým firmám obrát kolem dvou miliard dolarů ročně. Byl vrstevníkem a blízkým spolupracovníkem A. Holého, pracoval ve stejném ústavu jen o několik dveří vedle, dosáhl srovnatelně významných objevů. Jak to, že jeden dostává čestné doktoráty, jeho příjmy z licencí se pohybují v řádech miliard, o jeho životě bylo nastudováno vyprodané představení Dejvického divadla, a o druhém se maximálně zmíní Kolínský deník?

Pro vysvětlení musíme trochu do historie a nepatrně do chemie (ta středoškolská bude úplně stačit). Příběh úspěšných proti-

virových přípravků Antonína Holého je docela dobře známý (blíže i např. *Živa* 2007, 3: XXXV). Začíná na konferenci v německém



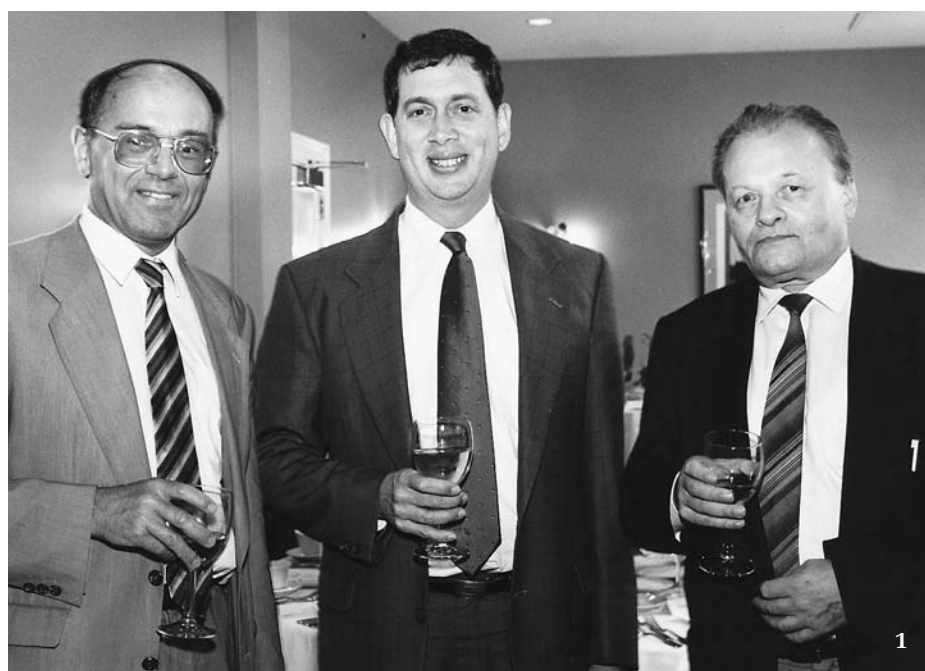
1 Erik De Clercq, John Martin a Antonín Holý (zleva doprava) 24. dubna 1996 při oslavě schválení cidofoviru jako léku proti retinitidě způsobené cytomegalovirem. Foto z archivu L. Holé

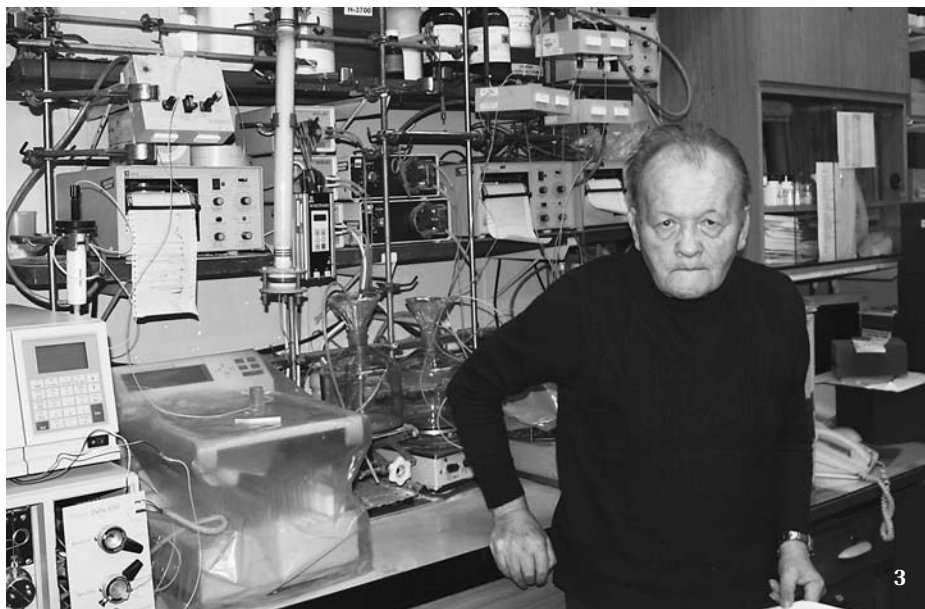
2 Alois Pískala v Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd ČR v dubnu 2018

Göttingenu v r. 1976, kde se tehdy jednadvacetiletý Holý poprvé setkal s belgickým virologem Erikem De Clercqem a domluvili se na spolupráci. De Clercq velmi jasnozřivě rozeznal mimořádný potenciál Holého analogů nukleotidů pro vývoj protivirových látek a nabídl mu jejich testování ve své laboratoři v Lovani. Brzy mu z Prahy přišel balíček se třemi látkami. Jedna z nich byla naprosto mimořádně aktivní – o třetinové úspěšnosti se může většině medicínálních chemiků jenom zdát..., a spolupráce byla odstartována.

Holý syntetizoval analogy nukleosidů a nukleotidů, stavebních složek, z nichž se skládají molekuly nukleových kyselin. Nejúspěšnější Holého látky byly deriváty acyklických nukleotidů – o jejich objevu týmem Gertrudy Elionové a použití proti herpesvirům nebo HIV píšeme v článku na str. 102–108 tohoto čísla. Stručně řečeno, jde o látky podobné přirozeným stavebním kamenům nukleových kyselin, kterým ale chybí důležitý hydroxylový zbytek v pozici 3', u přirozených nukleotidů umožňující prodlužování řetězce nově tvořené nukleové kyseliny. Enzymy, které katalyzují syntézu DNA nebo RNA, však rozeznají tyto deriváty jako přirozené substráty a do řetězce DNA je zabudují. Tím další tvorbu řetězce (a tedy i replikaci viru) zablokují.

Holý tento jednoduchý princip neobjevil, ale s mimořádnou intuicí, pracovitostí a důsledností ho využil pro přípravu několika velmi účinných molekul, které blokují replikaci patogenních virů. Jeho setkání s E. De Clercqem vedlo po několika letech ke klíčovému patentu a publikaci zprávy o nejúčinnějších acyklických fosfonátech v časopise *Nature* v r. 1986. Už po roce byly patenty licencovány ve velké farmaceutické firmě Bristol-Myers a na základě Holého sloučeniny byl zahájen vývoj virostatik. Všechno vypadalo skvěle, ale pak přišel šok: Bristol-Myers se sloučila s firmou Squibb, a jak to při fúzích firem bývá, došlo k redukci výzkumu a program vývoje virostatik byl zastaven. Za normálních okolností by to pro ty molekuly i Antonína Holého znamenalo konec – byly ztraceny





trí nenahraditelné roky a do jednou vráceného patentu už zpravidla nikdo neinvestuje „ani vindru“. Pak se ale staly dvě mimořádné události (v biologickém časopise se člověk ostýchá použít správnějšího termínu zázrak). Česká firma Inventia v 80. letech minulého století napsala příslušnou licenční smlouvu tak profesionálně, že firma Bristol-Myers musela původcům vynálezu vrátit nejen práva k patentu (což je obvyklé), ale i všechny výsledky preklinických testů, které do té doby ve firmě provedli a do kterých investovali miliony dolarů. Druhá mimořádná skutečnost spočívala v tom, že skvělý chemik a vývojový pracovník firmy Bristol-Myers John Martin se rozhodl vzdát své skvělé práce, vzít si velkou půjčku, riskovat osobní majetek a v malé kalifornské firmě Gilead Sciences dovést Holého molekuly až ke klinickému použití. A povedlo se. Už v r. 1990 byla patentová práva převedena na firmu Gilead a pouhých 6 let nato byl americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválen první Holého acyklický nukleotid – cidofovir, účinný proti infekcím cytomegalovirem. Tento virus způsobuje nebezpečné záněty sítnice u lidí s oslabenou imunitou, což se mimo jiné týká pacientů s HIV. Nemocní AIDS už nemuseli umírat slepí.

Ale tím to neskončilo, naopak. Tenofovir, acyklický nukleotid aktivní vůči HIV, byl schválen ke klinickému použití v r. 2001 a znamenal okamžitý ohromující úspěch. V r. 2004 byl zkombinován s dalším inhibi-

3 Antonín Holý ve své dejvické laboratoři v ÚOCHB AV ČR

4 Léky, které zachraňují miliony životů – přípravky s obsahem látek A. Holého schválené americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě pacientů infikovaných virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) nebo virem hepatitidy B (HBV). Snímky z archivu ÚOCHB AV ČR, pokud není uvedeno jinak

torem virové reverzní transkriptázy (lék Truvada) a v r. 2006 hned se dvěma dalšími (Atripla). Od té doby už pacientům s AIDS stačí brát jedinou pilulku denně, aby byla replikace viru v podstatě potlačena. Firma vydělává miliardy dolarů ročně, ani Holého domovský Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd ČR nezůstává stranou (ÚOCHB v posledních letech získává na licencích z Holého léků mezi jednou a dvěma miliardami Kč ročně) a čestné doktoráty jen přší.

Gigantický úspěch by neměl zakrýt skutečnost, že John Martin a investoři ohromně riskovali – opravdu to nemuselo dopadnout dobře. Většina slibných molekul v preklinickém nebo klinickém testování selže, nebo se jejich skutečná hodnota neprokáže včas. Následující příběh Aloise Pískaly to může ilustrovat.

Pana doktora Pískalu jsem znal osobně. Pracoval většinou sám ve své laboratoři na též, výše zmíněném ústavu, na stejném

patře, na němž jsem dělal na diplomové práci. Působil jako zvláštní, trochu podivínský samotář. Docházel do laboratoře zpravidla kolem poledního (to byla na Holého oddělení mimořádná výsada) a odcházel pozdě v noci. Jeho životní příběh a osudy jeho molekul popsal Ondřej Vrtiška ve spolupráci s Pavlem Majerem a Marcelou Krečmerovou v časopise Vesmír (2018, 10: 598–601). Alois Pískala vystudoval střední chemickou průmyslovou školu v Kolíně a poté organickou chemii na Univerzitě Karlově – v témže ročníku a kruhu jako Antonín Holý. Podle vzpomínek A. Holého, které sepsal k Pískalovým 70. narozeninám, si byli velmi blízcí, spolu procházeli zápočty a spolu dokonce vyhráli celostátní kolo soutěže Studentské odborné činnosti. Na ÚOCHB ČSAV, kam Pískala nastoupil v r. 1959, se začal zabývat (stejně jako Holý) chemií nukleových kyselin. Po několika letech práce připravil dva zajímavé deriváty jednoho z těchto nukleotidů, 5-azacytidin a 5-aza-2'-deoxycytidin (předpona aza- znamená, že v jejich molekule je atom dusíku místo atomu uhlíku). Ukázalo se, že se zabudují do řetězce DNA nebo RNA a blokují růst bakterií a některých nádorových buněk. Obě molekuly byly správně a včas patentovány a patenty dokonce licencovaly velké americké firmy (Bayer a Upjohn, později Bristol-Myers). Pak se ale věci zkomplikovaly. Jednak se ukázalo, že 5-azacytidin produkuje i některé bakterie, čímž se z něj stal přírodní produkt a jeho možnost patentové ochrany se ztížila. Především se ale zjistilo, že k cytostatickým účinkům obou látek je třeba poměrně vysoké dávky, která už má pro organismus nežádoucí účinky. Vývoj léků byl přerušen a licenční smlouvy nebyly obnoveny.

V 70. letech však nastal průlom. Peter Jones z Kalifornské univerzity v Los Angeles (UCLA) přišel na to, že mechanismus účinku 5-azacytidinu je v nízkých koncentracích zcela odlišný od pouhého cytostatika – podporuje totiž buněčnou diferenciaci nádorových buněk tím, že inhibuje metylaci DNA. Dělá tak něco, co biologové dříve považovali za nemožné, dokáže přeměnit nádorové buňky v normální. Na tomto základě byly 5-azacytidin i jeho deoxyvarianta schváleny ke klinickému použití. Pod názvy Vidaza a Dacogen se používají k léčbě myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukémie.

Alois Pískala zemřel loni v dubnu jen několik dní po velkolepé oslavě svých 85. narozenin na ÚOCHB, kterou zorganizovali jeho bývalí kolegové P. Majer a M. Krečmerová. Tento kolega, vrstevník a blízký spolupracovník Antonína Holého, tedy na rozdíl od něj nepotkal svého Erika De Clercq, a hlavně svého Johna Martina, lidí, kteří by našli uplatnění pro jeho preparáty, včas ověřili jejich biologickou aktivitu, vzali na sebe riziko a dovedli je přes všechny překážky až do podoby léků pro klinické využití. Přesto jeho životní dráha skončila happy-endem – nezískal sice miliony ani Nobelovu cenu, vlastně ani velké uznání za svého života, ale jeho molekuly fungují a pomáhají milionům lidí. To opravdu není málo.

Pracovní listy pro využití k výuce najdete na webové stránce Živý.

