

Významný příspěvek české vědy v boji s AIDS

V posledním zářijovém týdnu se konala v budově Akademie věd ČR tisková konference k dalšímu nespornému úspěchu naší vědy na poli medicínální chemie — byla věnována novému preparátu pro léčbu nemoci AIDS, založenému na účinné látce vyvinuté týmem prof. RNDr. Antonína Holého, DrSc. v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. Byť tento fakt nesouvisí přímo s náplní tohoto časopisu, považujeme za správné se o této záležitosti zmínit především proto, že jde o přímou aplikaci základního výzkumu zásadního významu a také proto, že na stránkách *Živy* vyšlo v r. 2003 několik článků týkajících se problematiky HIV/AIDS i možností léčby (viz *Živa* 2003, 3: 98, 5: 194, 197).

V případě diskutovaného preparátu nejde o nové původní léčivo, ale o způsob využití již dříve schváleného VireaduTM (v r. 2001), který se od té doby stal jedním z nejvíce používaných léků proti AIDS.

Kombinovaný preparát s názvem TruvadaTM také potlačuje samotný virus HIV přítomný v buňce. Jednou složkou Truvady je zmíněný VireadTM a druhou nukleosidový analog emtricitabin, rovněž užívaný k léčbě AIDS (EmtrivaTM, objevený pracovníky Emory University v Birminghamu, USA).

Léčebná metoda, která dokáže u osoby infikované HIV odložit vypuknutí vlastního onemocnění na hodně let, spočívá v kombinaci mnoha léků (nejméně 4–5), které je nutno brát zcela pravidelně — v zemích s největší četností výskytu onemocnění AIDS však nelze pravidelnost zaručit. Přínosem nového preparátu je jednoduchý způsob užití: pouze jedna tableta jednou denně.

V rámci projektu organizace Axios International, zaměřeného na problémy zdravotnictví v rozvojových zemích (Access to Treatment — Přístup k léčbě), by měly být Viread i Truvada dodány celkem do 68 zemí světa (53 afrických států a dalších 15 označených OSN jako nejméně rozvinuté v Asii, Tichém oceánu a karibské oblasti), kde je podle statistik 70 % všech infikovaných HIV a nemocných AIDS. Léky dostanou přímo organizace, které je budou aplikovat. Tak by mohlo dojít i k léčbě těhotných žen, u nichž několik dávek ke konci těhotenství může téměř zabránit přenosu viru z matky na dítě během porodu.

V této souvislosti je třeba také uvést, že všichni tři majitelé klíčových patentů, tj. Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Rega Institute Katolické univerzity v Leuvenu a Emory University v Birminghamu, se zřekli poplatků, které by jim podle licenčních smluv náležely z prodeje léku do rozvojových zemí.

Při příležitosti tiskové konference jsme položili prof. A. Holému několik otázek:

Pane profesore, mohli byste v krátkosti přiblížit historii výzkumu léků k potlačení viru HIV a k léčbě nemoci AIDS v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, kde pracujete?

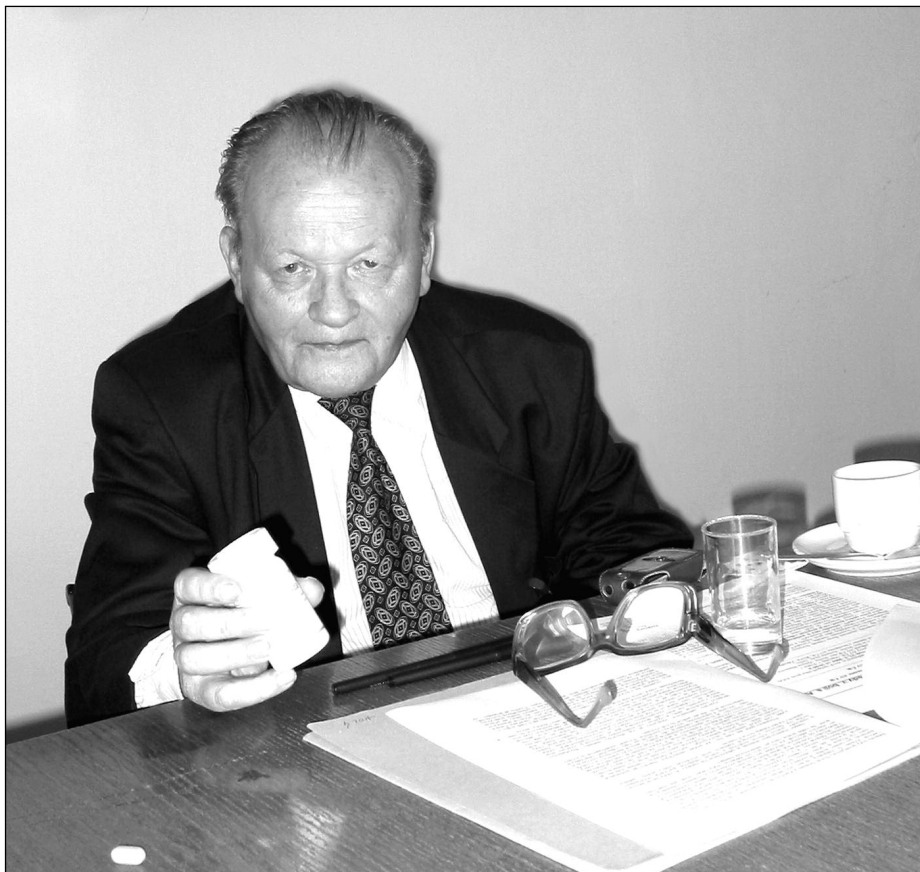
Od 70. let 20. stol. se v našem ústavu systematicky zabýváme výzkumem analogů nukleosidů a nukleotidů, které by vzdorovaly rozkladu v biologických systémech. Léčiva založená na takových principech by byla lépe využitelná v organismu, proto by se mohla podávat v menším množství nebo v delších intervalech. V tomto ohledu jsme se věnovali ve velké míře tzv. acyklickým analogům obsahujícím místo cukerného zbytku volný řetězec uhlíkových atomů a místo zbytku esterově vázané fosforečné kyseliny neosucinové éterově vázaný zbytek kyseliny metanfosfonové. Od r. 1976 spolupracujeme na stanovení protivirového účinku našich nových látek se světoznámou virologickou skupinou Regova ústavu na univerzitě v belgickém Leuvenu (Josef Rega byl vynikající vzdělanec, lékař a rektor této univerzity v 17. stol.). Ukázalo se,

že celé skupiny těchto látek, lišící se jen málo strukturou, mají význačné protivirové vlastnosti. Jsou zaměřeny hlavně proti tzv. DNA-virům (jejich běžnými představiteli jsou např. herpesviry působící opary, plané neštovice, mononukleózu apod., nebo virus pravých či kravských neštovic); druhá skupina těchto látek je naproti tomu účinná výhradně proti retrovirům, mezi něž patří i virus HIV, který infikuje lidské lymfocyty a makrofágy a působí tak selhání imunitního systému člověka (AIDS). Dnešní relativně úspěšná chemoterapie proti HIV je založena na kombinaci několika tříd látek, které mají odlišné mechanismy účinku. Nejúspěšnější dosud byla kombinace inhibitorů virové reverzní transkriptázy (nukleosidového a nukleosidového typu) s inhibitory asparátové proteázy (*Živa* 2003, 5: 194, 197). Touto léčebnou metodou lze potlačit počet kopií virové RNA v krvi pod hranici detekovatelnosti a zastavit postup choroby. Latentní virus však přetrvává. Počet těchto účinných látek v kombinaci v budoucnu jistě poroste a v každé z nich je několik členů s obdobnou charakteristikou, protože virus pod jejich vlivem mutuje a stává se rezistentním. K tomu přistupují jako třetí strukturální typ naše

původní analoga nukleotidů, rovněž inhibující reverzní transkriptaci. Náš preparát má ještě jednu vynikající vlastnost: virus si na něj snadno nezvyká — netvoří se rezistentní mutanty viru, neklesá účinek léku. Proto může být využit ve všech kombinacích ostatních typů léků, které je třeba neustále obměňovat poté, co jejich účinek počne klesat. Tím je dána momentální „popularita“ Vireadu — sám o sobě (v monoterapii) by patrně jeho účinek dlouhodobě nestačil. Truvada je směsí obou aktivních složek, její výhodou je myslím hlavně snížení psychické zátěže pacienta, který tím užije oba léky tak, jak mají být.

V minulém ročníku Živy byly publikovány články o životním cyklu viru HIV, jeho vzniku, původu, diagnostice včetně průběhu infekce u člověka a úlohy virové proteázy v terapii. Čtenáři Živy již tedy HIV znají podrobněji. Můžete více přiblížit vlastnosti Vireadu a Truvady?

Viread (orální profarmakum účinné látky tenofoviru) i Emtriva (emtricitabin) působí na klíčový enzym životního cyklu retroviru — reverzní transkriptázu. Ta katalyzuje „nejnebezpečnější“ krok celého životního cyklu viru, totiž přepis infekční virové RNA (retroviry jsou RNA viry) do DNA, která se pak může integrovat do buněčné DNA a stát se tak součástí balíku informací, které se předávají do dalších generací infikované buňky. Oba preparáty však mají zásadně rozdílný mechanismus procesu předcházejícího inhibici reverzní transkriptázy: emtricitabin se jako jiné antiretrovirové nukleosidy (a naprostá většina takových sloučenin) musí v buňce transformovat na trifosfát. Na samém začátku tohoto aktivizačního procesu je však jeho fosforylace na monofosfát, kterou katalyzují enzymy nukleosidkinázy. Proto výsledná účinnost takového léčiva závisí na rychlosti a úplnosti tohoto děje, který se odehrává v cytoplazmě. Tyto charakteristiky závisí na druhu buněk a na dalších parametrech, např. na rychlosti zpětné reakce — defosforylace — která současně probíhá. Naproti tomu tenofovir, který vzniká z Vireadu v buňkách, již obsahuje v molekule funkční skupinu obdobnou kyselině fosforečné, která je dokonce vázána nedegradovatelnou vazbou. Působení tenofoviru není proto závislé na aktivitě nukleosidkináz, látka může být přímo substrátem pro další dva metabolické stupně, jimiž jsou reakce vedoucí k analogům nukleosidtrifosfátů. Tímto principem se všechny naše účinné látky (celá strukturální skupina má už svou uznávanou zkratku — ANP) liší od ostatních antimetabolitů. Látky se vážou v aktivním centru enzymu a blokují vazebné místo pro přirozený substrát. Sám mechanismus účinku na reakci katalyzovanou cílovým enzymem je podobný: aktivované formy obou léčiv se navážou na konec rostoucího řetězce DNA; protože však v jejich struktuře už není funkční hydroxylová skupina, na kterou jediné se další přistupující přirozený nukleotid může vázat, růst řetězce se tím ukončí. Látkám tohoto druhu se říká terminátory růstu řetězce a jsou to všechny nukleosidové inhibitory používané v terapii AIDS — od zidovudinu přes stavudin, zalcitabin, lamivudin a další.



Profesor Antonín Holý představuje na tiskové konferenci v budově Akademie věd ČR na Národní třídě v Praze nový preparát pro léčbu nemoci AIDS. Foto M. Hužvárová

Jaká bývá cesta od základního objevu k registrovanému léku?

Cesta od objevu účinku k léku „na polici lékárny“ (shelf drug) odpovídá době trvání a potřebným nákladům (i když si myslím, že by klinické zkoušky nemusely vyžadovat tolik finančních prostředků). Složitost této procedury jasně vyžaduje profesionální přístup farmaceutického průmyslového vývoje. Na této cestě se kdykoli může objevit něco, co další vývoj potenciálního nového léku úplně zastaví. Moje víra v úspěch tenofoviru (budoucího Vireadu) značně vzrostla poté, co byl potvrzen jeho mimořádný účinek na opičí virus obdobný HIV, a to na skupinách makaků. Účinek na pokusných zvířatech je vždy něco zcela jiného, než pokusy na tkáňových kulturách buněk infikovaných virem. Že je to látka mimořádně málo toxická, jsme už věděli.

Jaká je spolupráce Vašeho ústavu s virologií v Rega Institute?

Při hledání látek účinných proti virům je spolupráce s virologií naprosto nezbytná. Role obou profesí je stejně významná. Naše společné úsilí s belgickými kolegy trvá už skoro 30 let a osobně jsem přesvědčen, že se to oběma institucím po vědecké stránce i po stránce ekonomické vyplatilo. Právě díky naší dlouhotrvající soustavné spolupráci je teď v Belgii velká banka nejen mých látek, ale i plodů práce mých studentů, doktorandů a spolupracovníků (celkem přes tisíce látek), z níž lze čerpat při studiích nových patogenů. Někdy docházelo k paradoxním situacím,

když při tehdejších metodách stanovení účinku nešla ruku v ruce koncepce práce syntetiků a realizace. Kdyby bylo v r. 1976 možné kultivovat virus hepatitidy B v laboratorních podmínkách, mohli jsme již tehdy mít účinné léky proti hepatitidě a možná i ovlivnit směr dalšího vývoje. Moje koncepce L-nukleosidů byla sice po 25 letech obecně uznána za původní, ale všechny patenty jsou dávno prošlé. Přitom několik látek této skupiny (včetně našich původních) jsou proti viru hepatitidy B virologicky velmi účinné.

Jak pokračuje práce ve Vaší laboratoři?

Nepřestali jsme studovat zajímavé skupiny látek, které nám umožňují mnoho strukturálních variací — děláme to cíleně, jsme zaměřeni na co největší počet biologických modelů. Zajímavá je pro nás jakákoliv nápadná (zvláště nečekaná) biologická aktivita, včetně toxicity. Občas si můžeme dovolit i výstřelek vyhledávání zcela nových typů látek s možnými významnými účinky nebo studie i jiných zajímavých nebiologických vlastností látek, které pro výše uvedené účely připravujeme. To nám zajišťuje předstih. Především (ale ne výhradně) se zaměřujeme na patogenní viry, nádory a leukémie a na ovlivnění funkce imunitního systému. Nikdy jsme ale neprováděli výzkum na objednávkou, jak si to krátkozrace představují naši ekonomové. Základní výzkum potřebuje desetiletí a více, má-li přinést něco víc než pomíjivý prodejní úspěch u poutového stánku. Základní výzkum je něco jako kapitálová investice, která přinese zisk až po dlouhém čase. Vyhledává totiž obecné zákonitosti, na nichž pak může začít stavět aplikovaný výzkum a posléze i vývoj. Současný základní výzkum by měl být téměř výhradně mezioborový. Koncepční práci v něm lze vytvořit až po zís-

kání hlubokých znalostí zúčastněných oborů a schopnosti v nich mezi sebou profesionálně na vysoké úrovni komunikovat.

Jakou vidíte perspektivu naší vědy, úlohu mladých lidí, kteří přicházejí k Vám do laboratoře a které školíte, jaké podmínky by podle Vás měla mít začínající vědecká generace?

Mám hlubokou víru ve schopnosti našich lidí. Oprostití-li se od malověrného sebedopodceňování a podlézavosti („kdo byl v Moskvě/USA, může radit“), získají-li oprávněně na sebedůvěře, můžeme se klidně srovnávat s často namyšlenou EU. Dnešní studenti jsou pragmatičtí, vědí, že pouze vysoká škola nestačí, že musí následovat postgraduální výchovu. Učí se cizím jazykům ne proto, aby v nich psali verše, ale vědecké publikace a právní či obchodní smlouvy. Přitom ale nechtějí uznat, že se vzdělávají sami pro svou budoucnost a že nikde ve vyspělých státech to Ph.D. studenti nemají s financemi snadné. Na druhou stranu je pravda, že po skončení takového finančního martyria se jim v cizině existenční podmínky mění velmi výrazně — velmi mne zlobí, že tomu u nás tak není. Mám za zlé politikům, politologům a vykladačům či plánovačům budoucnosti to, že nepochopili základní nesprávnost svého současného pojetí. Nejde přece ani tak o to, zda bude u nás dost lidí pro vědu. Tento argument je příliš laciný. Ale vždyť tím, že za státní peníze dosti drahó vyškolíme odborníky a necháme je pak za využitím jejich znalostí odejít ze země, samozřejmě a bez náhrady podporujeme ekonomiku zemí mnohem bohatších, než je ta naše. Můžeme si to i nadále dovolit? Evropská unie ano, nebo ne, na tom přece nesejde. Platíme to našimi penězi. Tento problém se nedá řešit zavedením poplatku za vysokoškolské vzdělání, ani přidáním na plátech vysokoškolským pedagogům. A už vůbec ne povinnými umístěnkami, jejichž dávnou existenci většina lidí kolem nás ani nepamatuje. Když nedokážeme začínajícím vědcům doma vytvořit takové podmínky, aby odejít nechtěli a nepotřebovali (či aby se ze zkušene v zahraničí vraceli), asi nám nezůstane, než apelovat na jejich hrdost a víru v sebe samé.

Přes tyto obavy s radostí potvrzuji, že jsem měl po celý život a mám i nyní jen opravdu vynikající spolupracovníky. Protože moje nároky na ně nejsou malé, plyne z toho moje víra v kvalitu našeho vysokoškolského dorostu. Vysoké školy u nás — alespoň v přírodních vědách — dokážou studenty jejich profesí naučit výborně. Za svůj úkol stále pokládám to, abych jim ukázal, jak a k čemu se takové „řemeslo“ dá použít. Zvláště mne ale těší, mohl-li přispět k tomu, aby se podchytil zájem mládeže, nejen té vysokoškolské, ale už středoškolské a ještě mladších ročníků, o vědeckou práci jako takovou a o chemii zvláště. Chemie přece není původcem zla.

Děkujeme Vám za rozhovor a při příležitosti Vašeho jmenování profesorem Vám přejeeme hodně radosti a úspěšnosti z další práce jak vědecké, tak pedagogické.

Připravila Jana Šrotová