



Snazíme se „naštvat“ pacientovu imunitu

Léčba rakoviny zažívá překotný vývoj díky metodě, která dokáže proti zhoubným buňkám vybudit lidský imunitní systém. Izraelští vědci nedávno oznámili testy „převratné vakcíny“, která by mohla rakovinu „téměř vymýt“. Jak na výzkumech spolupracují Češi a proč je pro pacienty zásadní skladba bakterií v jejich tlustém střevě? V rozhovoru pro TĚMA to popisuje přední odborník na imunoterapii **Prof. MUDr. LUBOŠ PETRUŽELKA (66), CSc.**, přednosta onkologických klinik 1. lékařské fakulty UK VFN v Praze i ÚVN v Praze.

■ **Podle statistik je rakovina celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí, hned za kardiovaskulárními chorobami. Může tenhle překotný výzkum ve vašem oboru situaci změnit?**

Jsem v tomhle ohledu skeptičtější. Existují předpoklady, že během několika let budou zhoubné nádory celosvětově na první příčce této smutné statistiky.

■ **Nezmění to avizovaná novinka týmu izraelských vědců v čele s Danem Aridorem, kteří v lednu oznámili, že do roka přijdou s lékem, který dokáže napadat rakovinné buňky? Jejich léčba je prý úspěšná až z devadesáti procent. Zní to trochu jako z říše snů.**

Samozřejmě jsem tu zprávu zaznamenal, ale nečetl jsem žádnou jejich odbornou vědeckou studii, která by byla publikovaná. Ani na odborných konferencích nebyl tenhle výzkum zveřejněn. Vývoj v tomto oboru je opravdu překotný, nejsem ale přesvědčený, že právě tohle dopadne zdárně. Nevěřím v žádný zázračný všelék, v jakési „antibiotikum proti rakovině“. Samozřejmě by to bylo krásné, ale nejhorší je, když podobné zprávy vzbuzují obrovská čekávání u pacientů. To pak vnímám jako velký hazard. Nechám se překvapit, s čím nakonec přijdou. Podle mého názoru nelze nalézt lék na všechny typy zhoubného bujení. Každý nádor je jiný. Koncept tzv. vzácných nádorů neplatí. Každý nádor je unikátní! Naopak se blíží doba, kdy budeme každý konkrétní nádor



léčit jinak, specificky. Budeme léčbu na molekulární úrovni připravovat pro každého pacienta na míru. Mluvíme o takzvané personalizované neboli precizní medicíně (*personalizované medicíně se také říká „léčba na míru“, obecné léčebné postupy nahrazuje léčbou, která vychází z konkrétních dispozic pacienta, pozn. red.*)

■ **Jak to myslíte?**

Imunoterapie je založená na znovunastartování nádorem zablokovaného vlastního imunitního systému. Ukazuje se, že by teoreticky mohla působit na všechny typy ná-

dorů. Ale ono to tak úplně není. Pro tuto léčbu musí být předpoklady. Nádor musí být imunogenní (*nádor schopný nastartovat imunitní reakci organismu, pozn. red.*), musí existovat určité mikroprostředí v organismu, aby vlastní odbrzděná imunita fungovala.

■ **Jestli to správně chápu, tak rakovina je v podstatě chyba imunitního systému, který nedokáže rozpoznat rakovinné buňky. Vy se snažíte tyhle blokace odstranit a pustit imunitu zpátky do boje. Je to tak?**

Laicky řečeno ano. Dnes jsme schopni pomocí testů zjistit přítomnost látek, kterými nádor dává chybné signály imunitnímu systému a ten s ním postupně přestane bojovat. Vlastně se tak vymkne z imunity a paralyzuje ji. Tím se geniálně chrání. Protein (*bílkovina, pozn. red.*), kterým rakovinná buňka systém ovlivňuje, se dá změřit a nově

„Nevěřím v žádný zázračný všelék proti rakovině.“

i zablokovat. Zajímavé ovšem je, že úspěšnost imunoterapie není změřeným množstvím této látky přímo ovlivněna. Tedy u nějakého typu nádoru je zjištěná přítomnost této bílkoviny vysoká a léčba účinkuje, pak jsou ale i případy s nízkými hodnotami této látky a taky to funguje. A je to i obráceně. Prostě nemůžeme stále říct, že zrovna v tomhle konkrétním případě to bude léčba



▲ **Lékaři si přečtou pacientovu DNA, zhodnotí její možné mutace a určí, jak bude vypadat imunoterapie. „Odbrzdný imunitní systém vyprovokujete k akci!“**



Léčba na míru. Místo obecných léčebných postupů se stále více prosazuje osobní terapie – nejprve detailní diagnóza, která vychází z konkrétních dispozic pacienta, a pak léčba „ušíťá“ pro konkrétního pacienta. „Blíží se doba, kdy budeme každý konkrétní nádor léčit jinak, specificky,“ říká prof. Petruželka.

stoprocentně účinná. Léčba je vysoce účinná u 25 až 30 procent nemocných, jindy je zase výsledek téměř nulový. Každý konkrétní nádor je z hlediska imunitní odpovědi jiný a záleží zejména na mikroprostředí, ve kterém nádor roste, a stupni paralýzy imunitního systému. I když je třeba u stejného orgánu v těle. Dokonce je to tak, že nádory se bez ohledu na postižený orgán mohou léčit obdobně.

■ V jakých případech je imunoterapie nejvíce účinná?

Nejvíce v těch, kde paradoxně nezabírá chemoterapie. Tedy například u melanomu (*podvětšinou rakovina kůže, pozn. red.*). Hojně se využívá i u nádorů ledvin, ale je účinná prakticky napříč všemi solidními nádory. Obrovský krok kupředu jsme udělali u plicních nádorů. Tam je trošku paradox, že kuřáci mohou na léčbu reagovat lépe. Jak kouříte, tak si imunitní systém nastartujete lépe, způsobují to kouřením vyvolané mutace. Imunitní systém se snáze nakopne. Samozřejmě to není návod pro to, aby lidi kouřili, že k tomu je lék. Jde o prosté konstatování, že jsme u nich s touto léčbou úspěšnější při karcinomu plic. Samozřejmě že při léčbě a po ní by už člověk kouřit neměl.

■ Jak definovat rizikového pacienta pro vznik karcinomu plic?

Jsou to zejména kuřáci a bývalí kuřáci. U nich je riziko vysoké. U nás máme připravený pilotní program screening (*předběžná preventivní vyšetření, pozn. red.*) karcinomu plic. Samozřejmě existuje tlak, proč dělat screening těmto lidem, kteří si to vlastně

zavinili sami. Ovšem podobné rozlišování je z mého pohledu cesta do pekla. To přišťtě nebudeme dělat prevenci u někoho, kdo je tlustý, protože si za to taky může sám? Právě na ten obsáhlejší screening se snažíme získat finanční podporu. Někaké rozpoznávání rakoviny z DNA je ještě daleko a je nákladné.

■ Říkáte, že už dokážete zjistit a zacílit imunoterapii díky konkrétnímu proteinu. Jak se to dělá?

V podstatě se na molekulární úrovni snažím zjistit, u kterých nádorů bude imunoterapie účinná. Je to ale mnohem složitější.

„Každý nádor se imunitě brání jinak.“

Existuje řada faktorů, podle kterých můžeme odhadnout účinnost. U nádoru se kromě jiného zjišťuje takzvaná mutační zátěž (*odborně nazývaná TMB, pozn. red.*), opět velmi laicky vysvětleno jde o ty buňky, při jejichž bujení vzniká množství nových mutací, což posléze lépe vyprovokuje imunitní systém. Ten pak snáze reaguje na každou změnu, jakoby se našťve. Pak je imunoterapie více účinná. Sekvenováním, tedy čtením DNA, se dá spočítat, kolik připadá na nějakou část DNA mutací. Čím jich je víc, tím je větší pravděpodobnost, že imunoterapie zabere a odbrzděný systém vyprovokujete k akci.

■ Zkratka na molekulární bázi zjišťujete složení konkrétního nádoru a pak se připravuje lék „na míru“ přesně na něj.

V podstatě ano. Není to prostě jeden lék. Ukazuje se, že nádor je tak heterogenní, že každý se brání imunitě nějak jinak. V pra-

xi to znamená, že uděláme testy, tím se zjistí výskyt konkrétního proteinu spojeného s buněčnou smrtí. Respektive jeho zablokování nádorovou protilátkou. Ale znovu opakují, je to celé ještě mnohem složitější. V poslední době se totiž ukazuje, že zásadní vliv má složení mikrobiomu, tedy skladba bakterií v našem zažívacím ústrojí. Právě tenhle výzkum nyní hýbe naším oborem a i v Česku se mu intenzivně věnujeme.

■ Můžete to vysvětlit pro laika?

Jde o složení bakterií, které osidlují zažívací trakt. Lidský organismus je bakterií plný, udává se, že jich v sobě nosíme tak zhruba kilogram. Ty pak tvoří třeba ústní mikrobiom nebo vaginální a samozřejmě i ten ve vašich střevech. Pro nás je velmi zásadní oblast tlustého střeva. Právě ta je důležitá pro fungování imunitního systému. Když se třeba antibiotiky naruší právě tenhle mikrobiom, tak to vede k významným poruchám imunity. Trochu odbočím. Složení bakterií v tlustém střevě může mít podle některých výzkumů i významný podíl na výskytu psychiatrických chorob. Prostě je pro náš organismus nesmírně důležitý.

■ Jak to souvisí s rakovinou?

V poslední době se tím velmi intenzivně zabýváme a ukazuje se, že právě v onkologii a speciálně v imunoterapii složení bakterií v tlustém střevě hraje klíčovou roli. Zjednodušeně řečeno se snažíme při nasazování imunoterapie mikrobiom upravit. Je snaha dělat speciální bakteriální osídlení, které by pacientovi při léčbě pomohlo. Ukazuje se, že probiotika nejsou cestou. Zatím nejlepší variantou je pomoci si jinými pacienty, kteří reagují na konkrétní imunoterapii.

■ Jak?

Je to velmi složité, ale pracuje se se stolicí. Stejně jako na dalších výzkumných pra-



Protinádorová léčba pomocí imunoterapie je v poslední době hodně v kurzu. Japonec Tasuku Honjo a Američan James Allison za výzkum v této oblasti dostali loni Nobelovu cenu za medicínu.



Šéfuje dvě pražské onkologické kliniky, jednak ve Všeobecné fakultní nemocnici a zároveň v Ústřední vojenské nemocnici v Praze. Působí i na 1. lékařské klinice Univerzity Karlovy. Na poli vědeckém proti rakovině bojuje profesor Luboš Petruželka už 43 let. Ale věnuje se i charitě. Na snímku mu americká zpěvačka Anastacia předává šek na 50 000 Kč na projekt léčby nádoru prsu u mladých žen do 35 let.

covištích ve Francii nebo ve vámi zmiňovaném Izraeli provádíme transplantaci mikrobiomu.

■ **Počkejte, tomu nerozumím! Jak od pacienta, který na léčbu reaguje správně, přenešete jeho mikrobiom na toho, který správně osídlení tlustého střeva nemá?**

Fekální transplantací. Od dárce, který reaguje na imunoterapii, se získá stolice, protože se předpokládá, že má dobrý mikrobiom. Cestou kolonoskopie nebo jinou sondou se zavede do druhého pacienta a znovu se osídlí jeho tlusté střevo.

■ **To zní trochu divoce!**

Ale má to výsledky. Ve světě samozřejmě vedle té naší nebo izraelské běží i další studie, třeba v Americe. Teď se do toho ve velkém pustili taky Francouzi. Ale není to jednoduchá věc, chce to velké zázemí a zkušenosti. Je nutná spolupráce s ostatními odbornostmi, aby se vyloučilo riziko přenosu špatné bakterie. Velmi pečlivě se dělá sérologie (*hledání specifických protilátek a antigenů, pozn. red.*). Prostě příprava musí být dokonalá. Ozkoušené postupy existují, podobné transplantace se dělaly u klostridiových infekcí (*těžkých infekcí zažívacího traktu způsobených bakterií clostridia, které byly velmi rezistentní, pozn. red.*). Metodika je tedy zpracovaná. Tohle na to navazuje. První výsledky byly na zvířatech, které jasně ukázaly kýžený efekt, a nyní jsem byl na konferenci, kde na tohle téma měli přednášku kolegové z výzkumné skupiny z Izraele. Každého to zajímá. Dalo by se to využít i při prevenci. Zjišťovat správné složení mikrobiomu ze stolice je nová cesta nejen pro léčbu, ale i v prevenci.

■ **Osídlíte tedy střeva správným mikrobiomem, odšpuntujete imunitní systém...**

Ale i ten přece může způsobit závažné nemoci, ne?

Ano. Autoimunitní. Můžete ten systém vyprovokovat moc. Existuje riziko komplikací, střevních zánětů, u plic pneumonitidy (*zánět plic způsobující dušnost, pozn. red.*), ale i narušení endokrinního (*hormonálního, pozn. red.*) systému. Pohybujeme se na opravdu hodně tenkém ledě. Příliš silný imunitní systém se ale dá zase blokovat kortikoidy.

„Zkoušíme proti rakovině odbrzdit imunitu.“

■ **Stále častěji slyším, že v medicíně se nelze zaměřovat jen na jednu část těla. Souhlasíte?**

Je zřejmé, že se nedá v medicíně soustředit jenom na jednu konkrétní věc nebo jeden orgán v těle. Tělo je prostě celek. Čínská medicína prý rozpoznává nemoci podle skvrn na oční duhovce. Bylo by bezvadné, kdybychom i my měli nějaký poměrně jednoduchý způsob ověřování zdravotního stavu. Třeba před časem se Izraelci snažili odhalit rakovinu rozbořem dechu pacienta. To by bylo krásné. Celé to vycházelo ze studie, že někteří psi dokážou odhalit rakovinu, a zjišťovali, jestli by se to nedalo nějak kvantifikovat. Existují sice nějaké signály, ale úplně se jim to tedy nepovedlo a nesplnilo to očekávání. Samozřejmě by bylo zajímavé mít na klinice psa, který by to dokázal odhalit, ale není to prokázáno. Zatím naším oborem v posledních měsících hýbe skutečně výzkum mikrobiomu.

■ **Předloni publikoval mezinárodní tým vědců v čele s Čechy unikátní výzkum fungování antabusu, který byl dosud využíván v léčbě alkoholově závislých, na určité typy rakoviny. Na testech se měla podílet i vaše lékařská fakulta. Máte zprávy, jak je testování daleko?**

Zatím se to úplně nepotvrdilo, ale výzkum stále probíhá. Teď provádíme klinické hodnocení nového léku MitoTam (*vědci z výzkumného centra BIOCEV ve Vestci u Prahy našli Achillovu patu rakovinných buněk – jejich mitochondrie neboli buněčné elektrárny, které jim dodávají životní energii; začlením MitoTamu do mitochondrií jsou schopni doslova přinutit tyto buňky k sebevraždě; pozn. red.*). Tomu se nyní věnujeme a uvidíme, jaký to bude mít efekt.

■ **Několikrát jsme v rozhovoru zmínili Izrael a jeho vědce. Čím to je, že z tohoto malého státu neustále přicházejí zprávy o vědeckých průlomech a pokusech?**

Investují obrovské peníze. Mají velké granty a okamžitou dostupnost nových léků. Na některých věcech s nimi spolupracujeme a je to neuvěřitelné. Nevím, kolik má přesně Izrael obyvatel, ale ty úspěchy jsou fakt velké. Když se zrodí nějaká myšlenka, hned do toho dají peníze. U nás je získávání prostředků mnohem složitější. Od myšlenky k realizaci to trvá dlouho. Kontroly čerpání peněz jsou samozřejmě důležité, ale u nich nečekají, že by to někdo utratil třeba tím, že si za to koupí auto. A samozřejmě tam také soustřeďují mozky, které výzkumy provádějí.

Josef Hympl

