

MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNA BUDE V POPŘEDÍ



T Tomáš Zima, rektor UK **☞** Jakub Hněvkovský

Rekordní dva roky trvala výstavba výzkumného ústavu, který byl ve Vestci u Prahy otevřen v roce 2016. V jeho čele stojí profesor Pavel Martásek, který předtím řešil projekty v prominentních výzkumných institucích jako jsou Institute Jacques Monod a Université Paris VII v Paříži, na univerzitách v New Yorku, v Texasu či v Sendai. A netají se odvážnou představou, že z Vestce by jednou mohlo být významné evropské centrum biomedicíny. Vždyť další firmy z oboru se objevují v těsném sousedství ústavu již dnes.

Pavle, jak se máš?

Děkuju, kdybych si stěžoval, bylo by to rouhání...

Raději nebudeme počítat, jak dlouho se známe. Tvá dráha je spojena nejen s lékařskou fakultou, ale směrem na východ i na západ s prestižními pracovišti. Jaká byla tvá cesta k medicíně?

Absolvoval jsem gymnázium Jana Amose Komenského v Uherském Brodě a od patnácti let jsem se věnoval mineralogii, což byl i obor, který jsem chtěl studovat. Spolupracoval jsem už v té době s děkanem přírodovědecké fakulty v Brně a ten mne nasměroval k medicíně. „Mineralogii můžeš dělat jako koníčka, věnuj se něčemu, co by mohlo opravdu pomoci,“ řekl mi tehdy...

Takže jsi opustil Moravu?

Ano, ředitel gymnázia poněkud zarískoval a dal mi tři přihlášky, což bylo v té době, v roce 1972, zakázáno. Měl jsem tolik drzosti, že jsem si podal přihlášky na tři lékařské fakulty, do Prahy, Olomouce i Brna. Když se to dozvěděl, řekl mi, že jsme si nerozuměli, že šance na přijetí je malá a dal mi čtvrtou přihlášku, na VUT do Brna, kam by mne vzali bez zkoušky. Nicméně odjel jsem do Prahy, kde jsem se potkal s předsedou přijímací komise docentem Širokým, neurologem, velmi dobře jsme si rozuměli. A přišlo mi vyznění, že jsem byl přijat, abych se dostavil do Dobronic na soustředění nově přijatých studentů. V Brně a Olomouci byly přijímací zkoušky později, takže jsem se přihlásil do Prahy a od té doby jsem Pražák. Nelituju v žádném případě.

Ačkoliv z Olomouce a Brna přišlo vyznění o přijetí později také...

Tvým zájmem jsou porfyrie, což je skupina metabolických nemocnění s poruchou syntézy hemu, jedné ze složek červeného krevního barviva. Jak jsi přišel ke své specializaci?

Měl jsem vždycky blízko k přírodním vědám, maturoval jsem z chemie, účastnil jsem se středoškolských chemických a biologických olympiád a již ve druhém ročníku na medicíně jsem se stal mladší pomocnou vědeckou silou v týmu docenta Křemena na II. Ústavu lékařské chemie a biochemie profesora Duchoně, kde jsem se věnoval projektu výzkumu DNA (tuto problematiku se učil doc. Křemen u profesora Římana). Další rok jsem potom přešel do laboratoře docenta Milana Jirsy na I. Interní klinice, kde jsem se věnoval bilirubinu a odtud byl k hemu už jen kousek...

Vzpomínám si, docent Jirsa s docentem Ledvinou měli v Nature excelentní práci na téma bilirubin. Nemůžu se ale nezeptat, klinická medicína tě nelákala?

Lákala, dobře víš, že jsem na I. Interní začínal, ale nebylo místo a pan profesor Heřmanský mi to domluvil s primářem Fabiánem, to byl skvělý kliník, v interní nemocnici Na Slupi. Když se uvolnilo stálé místo druhého sekundáře, povolal mne pan profesor zpět a dva roky jsem se učil hematologii na oddělení B, částečně pod vedením profesora Heřmanského.

Ale stále jsi byl věrný i výzkumu...

Ano, docházel jsem do laboratoře. A když se vrátil profesor Kordač z Dánska, věnoval jsem se už pouze hemu.

A kdy přišel onen zlom? Okamžik, kdy jsi věděl, že pacientů už bylo dost...

Já myslím, že zlom byl velice pozvolný, mám první i druhou atestaci z interny, teprve poté jsem obhajoval kandidaturu. Pořád jsem seděl na dvou židlích. Ale měl jsem ještě před revolucí domluvenou pozici v New Yorku, tak jsem tam odjel.

První revoluční léta jsi strávil v cizině.

Kde všude?

Začal jsem na New York Medical College, hezká soukromá univerzita, z níž jsem měl vazbu na Rockefellerovu univerzitu, kde působil šéflékař Rockefellerovy nemocnice profesor Kappas, vynikající znalec hemu a porfyrií. Tam jsem byl dva roky a musel jsem se rozhodovat – v New Yorku mi nabízeli místo na interní klinice, v Paříži v laboratoři, abych klonoval jeden z genů hereditární koproporfyrie, kterou jsem předtím jako první v ČR popsal. Přijal jsem druhou nabídku a strávil jsem čtyři roky v Paříži.

Blíž Praze... Přiblížíš laicky, co jsou porfyrie?

Jejich příznaky jsou velmi podobné příznakům akutního zánětu slepého střeva, jestli se nemýlím.

Vzácné a nebezpečné onemocnění, není to diagnosticky a léčebně jednoduchá záležitost. Zjed-



nodušeně lze říci, že určitá syntetická dráha vede ke vzniku hemu, což je základní stavební kámen červených krvinek. Osmdesát procent hemu se spotřebuje na stavbu červených krvinek, dvacet procent na důležité hemoproteiny, významnou roli mezi nimi hraje velká skupina proteinů cytochromu P450. Což jsou látky, které mají podíl na metabolismu všech léků. Hemová syntetická dráha má osm na sebe navazujících úrovní, každá je dána jedním enzymatickým krokem. A každý jednotlivý krok může být zatížen blokem, jde o genetické onemocnění. Primárně porfyrie dělíme na akutní a chronické, které, když se o nich ví, nejsou tak rizikové, ale těžké jsou právě ty akutní. Blok ve zmíněné syntetické dráze hemu totiž způsobí zpravidla těžkou vnitřní intoxikaci organismu, která se projevuje velkými bolestmi břicha, vysokým krevním tlakem, dysbalancí minerálního hospodářství či změnami nálad, někdy i ochrnutím. Důležité je vedle apendicitidy pomyslet vždy i na porfyrie, které mají jeden nezaměnitelný příznak – moč v barvě burgundského vína. U nás má studium porfyrií velkou tradici, já jsem vlastně už čtvrtá generace léka-

BIOCEV otevírá široké možnosti ke spolupráci s komerční sférou jak v oblasti farmaceutického výzkumu, návrhů nových léků a jejich formulací, tak v oblasti testování účinnosti nových látek ve specificky navozených modelových situacích. Je zde prostor pro návrh nových diagnostických postupů v léčbě řady společensky závažných onemocnění, hledání prvotních indikátorů choroby, příprava nanoformulací důležitých potravinových doplňků a celá řada dalších aktivit.

BIOCEV

řů, kteří se jí věnovali. Začal to všechno pan profesor Syllaba už v roce 1913.

Porfyrie ovšem nejsou jediná tvá specializace... Přišel Texas, Japonsko, oxid dusna-

tý. Jak to bylo po tvém návratu z Paříže do Prahy?

Sice jsem se vrátil z Paříže do Prahy, ale byla to taková malá oklika na cestě do Texasu, v Praze jsem měl jen desetinu úvazku a pravidelně jsem sem dojížděl a začínal jsem formovat své výzkumné záměry, ale v Texasu jsem dostal možnosti, které nelze odmítnout, protože se málokdy a málokde nabízejí. Prezident Clinton tehdy téměř zdvojnásobil grantovou podporu na vědu, podařilo se nám získat velké granty. Navíc profesorka Bettie Sue Masters, s níž jsem spolupracoval, byla významná texaská badatelka a získala ještě velký naftařský grant. S ním jsme si mohli dělat de facto co jsme chtěli, to byly podmínky, které už se nikdy nebudou opakovat. Tehdy jsem se naplno věnoval oxidu dusnatému, který je obecně chápán jako jedovatý plyn, ale v minimálních množstvích se podílí i s oxidem uhelnatým a sirovočidkem na komunikaci mezi buňkami a má řadu dalších velmi důležitých funkcí. Za tento objev byla udělena i Nobelova cena. Protein, který vyrábí oxid dusnatý v těle, obsahuje hem, jmenuje se syntáza oxidu dusnatého.



Absolvent 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a člen Učené společnosti ČR s mnohaletými zkušenostmi s výzkumem a jeho organizací ve významných výzkumných centrech ve Francii, USA a v Japonsku, dnes ředitel centra excelentního základního výzkumu BIOCEV. S jeho jménem je spojeno rozsáhlé a významné vědecké dílo v oblasti biomedicíny, jeho přínos byl zmíněn i na přednášce při udělení Nobelovy ceny za objev významu oxidu dusnatého v roce 1988. Je mezinárodně uznávaným expertem, o čemž svědčí i hojně citace z jeho výzkumných prací (cca. 9 700 citací mezinárodní vědeckou komunitou) v oblasti výzkumu plyných molekul, normální a vychýlené syntézy a degradace červeného krevního barviva, metabolických drah, genů spojených s chorobami a normálních i patologických proteinů.

Vizí Pavla Martáska je vytvořit z BIOCEV centrum excelentního výzkumu jako integrální součást evropského výzkumného a výukového prostoru a zároveň garantovat rozvoj moderních biotechnologií a biomedicíny. Určující prioritou je využití obrovského potenciálu dvou špičkových výzkumných a vzdělávacích center České republiky, Akademie věd ČR a Univerzity Karlovy v Praze, v řešení pěti základních výzkumných programů centra a v propojení špičkových servisních pracovišť s evropskými i českými výzkumnými strukturami.

prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.

To byla vazba, která mne přivedla k proteinové biochemii. Dokázali jsme tento protein vyčistit, dokonce krystalovat. To bylo s kolegou Ramanem, s nímž mám dodnes vynikající spolupráci a je hostujícím profesorem UK. Práci nám přijali do prestižního časopisu Cell a to docela zajímavým způsobem. Půl roku předtím vyšla v Science práce, která popisovala strukturu enzymu a byla neúplná, autoři ji popisovali jako monomer bez zinku. Tak jsme se osmělili a zavolali šéfredaktorovi Cell, který reagoval s nadšením a okamžitě slíbil, že jestli se prokáže, že máme pravdu, dá nám prostor, a ještě ten rok, aby se ukázalo, že v Science měli neúplnou informaci. Nechal na naši práci vypracovat velmi striktní oponenturu čtyřmi oponenty a když se potvrdilo, že máme pravdu, vyšel v Cell článek, který měl řadu citací a výrazně posunul pojetí oboru.

A dnes tu sedíme ve výzkumném ústavu nedaleko Prahy, s nímž je tvé jméno spojeno už od projektu, někdy od roku 2007. Kde byly kritické body těch deseti let?

K návrhu projektu Akademie věd se připojila i UK, za I. lékařskou fakultu to byl profesor Milan Elleder. Vycházelo se z toho, že Evropská unie může a chce investovat poměrně značné prostředky do rozvoje vědy v České republice. Na projektu se podílí šest pracovišť Akademie věd a dvě fakulty Univerzity Karlovy. I tím je jedinečný. Vše vychází z toho, že je v Praze několik oborů, které jsou na vynikající úrovni, a přitom se prolínají – genetika, makromolekulární chemie, parazitologie, vrozené vady, metabolismus... Napsali jsme projekt, který byl schválen, ačkoliv jsme z původního návrhu na 3,3 miliardy museli miliardu ubrat. Jedno křídlo, byť schváleno, zůstalo nedostavěno. Stavět jsme začali v roce 2014, v roce 2016 jsme otevírali. I to považuju za rekord, sám dobře víš, kolikrát hrozily problémy. Museli jsme zadat výběrové řízení a vybrat nejnižší nabídku. Byl to boj, ale naštěstí byly tehdy zimy mírné, stavělo se až na pět dnů vlastně pořád. Ústav představuje 25 tisíc metrů čtverečních zastavěné plochy, padesát čtyři mezinárodních vědeckých skupin vedených uznávanými vědci, technologie zhruba za miliardu a půl. To všechno představuje ohromný potenciál. A přesto nám málokdo věřil. Na národní úrovni získává granty každý náš tým, úplně spokojen zatím nejsem s evropskými granty, ale i my máme z loňska ERC grant, takže se to rozjždí. Jsme jeden ze šesti velkých projektů základního výzkumu v Česku, podpořených Evropskou unií.

Co jsou vaše hlavní výzkumné směry?

Máme pět základních programů. Jsou jimi Funkční genomika, Virologie a parazitologie, Strukturální biologie, Makromolekulární chemie a Nové léčebné postupy.

Co je strukturální biologie?

Strukturální biologie představuje studium biologických velkých molekul pomocí technik zobrazování s vysokým rozlišením, jako je rentgenová krystalografie, nukleární magnetická rezonance nebo kryoelektronová mikroskopie. Strukturální biologická data pomáhají vědcům zobrazit molekuly ve třech rozměrech a posuzovat, jak jsou sestaveny, aby se vzájemně ovlivňovaly a co je ještě důležitější, jak fungují. Prostřednictvím strukturálních studií nyní můžeme pozorovat strukturu tisíců unikátních molekul, které umožňují život. Zejména, struktury také odhalily defekty způsobené mutacemi, a tím napomáhaly porozumění molekulárním základům nemocí.

Proč je to dobré?

Struktury atomové úrovně jsou běžně používány k identifikaci kapes, do kterých mohou být navrženy inhibitory malých molekul (léčiva). V této souvislosti strukturální biologie revolučním způsobem ovlivnila vývoj terapeutik pro léčbu mnoha poruch.

Projekt Biocev byl a je vizionářský. Řekni svou vizi biomedicíny. Co budeme jednou umět, za deset, dvacet let?

Během deseti až dvaceti let bude normou individualizovaná, tedy na míru nemocného šitá medicína. Velké množství mendelovských genetických poruch bude historii a bude dosaženo významného pokroku v našem porozumění polygenním chorob, jako jsou například hypertenze, neurodegenerace a další. Imunoterapie bude široce dostupná. Předpokládám, že budeme lépe chápat regulaci genů a tomu jak epigenetická modulace pomůže předpovídat predispozici ke komplexním onemocněním a budeme mít cesty k vlastní intervenční strategii. Biologická tmavá hmota bude věcí minulosti a budeme chápat, jak nekódující DNA ovládá kódující regiony, tedy i tvorbu proteinů. Molekulární medicína bude v popředí, což umožní lékařům zviditelnit a kontrolovat v reálném čase pohyb biologického léčiva v nemocném jedinci. Ačkoli nebudeme schopni dosáhnout miniaturizace, kterou popisoval Isaac Asimov, budeme schopni přizpůsobit budoucí miniaturní zařízení pro eradikaci nemocí. Čím dál více bude však třeba pečovat o vnitřní potřeby nemocného. Budou vzkříšeny některé vyhynulé druhy klonováním. Musíme tvrdě pracovat na integraci základních biomedicínských věd a klinických věd, tím, že podstatně změňme způsob, jakým vzděláváme naše studenty.

Děkuju. A chtěl bych tobě i centru Biocev popřát mnoho úspěchů, nových objevů i řadu dalších článků v prestižních Science, Cell či jinde... ■



Vystudoval Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy, od roku 1989 do roku 1998 působil v Ústavu lékařské chemie 1. lékařské fakulty UK. Atestoval se v oboru klinická biochemie, vnitřní lékařství a nefrologie. V roce 1996 se habilitoval a o pět let později byl jmenován profesorem Univerzity Karlovy v oboru lékařská chemie a biochemie. Od roku 1999 je přednostou Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN. V letech 2005–2015 byl děkanem 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Je členem Učené společnosti České republiky, České lékařské akademie, Academia Europea, vědeckých rad Masarykovy univerzity, Vysoké školy ekonomické v Praze, Agentury pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví ČR. Zasedá v řadě redakčních rad, výborech, národních i mezinárodních odborných společnostech. Od února 2014 působí ve funkci rektora Univerzity Karlovy, svého druhého funkčního období se ujal letos v únoru.

Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA