



MEDICAL
TRIBUNE CZ

VÍCE INFORMACÍ NAJDETE NA **WWW.REMEDIA.CZ**

ReMedia

MitoTam – čeští vědci navrhli a ověřují nový směr onkologické terapie

Nechceme vzbuzovat falešná očekávání, říká v rozhovoru pro MT přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK, VFN a ÚVN **prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.**, o probíhající klinické studii fáze I testující nový nadějný lék objevený českými vědci. Řeč je o novince v léčbě nejen dosud obtížně léčitelných typů karcinomu prsu, kde má lék za sebou úspěšné preklinické testy. Mitochondriálně cílený MitoTam výrazně potlačuje nádory prsu a očekává se, že by mohl působit i proti dalším nádorovým onemocněním. Ve hře mohou být takové diagnózy, jako je triple negativní karcinom prsu nebo karcinom slinivky.

I V současné době probíhají na Onkologické klinice 1. LF UK, VFN a ÚVN pod vaším vedením klinické testy nového léku MitoTam, můžete přiblížit aktuální situaci?

Nový lék již v naší nemocnici úspěšně prošel prvními klinickými testy a nedávno jsme začali s fází I, což znamená, že bez ohledu na typ onemocnění sledujeme především tolerabilitu léku, hledáme optimální dávku a sledujeme farmakokinetiku. Poté budeme pokračovat dále. Jde o velmi náročný proces a uvidíme na základě vyhodnocení fáze IA a IB, do nichž by mělo být zařazeno celkem 60 nemocných, jaký bude další postup – tedy zda další fáze budou již směřovány na určitou diagnózu, nebo na širší spektrum onemocnění. První věc je snášenlivost, která se nyní ukazuje jako velmi dobrá, ale dávku je třeba postupně navyšovat, jak je v této fázi klinického hodnocení obvyklé. Pokud budou dobré výsledky prvního vyhodnocení bezpečnosti podání nezávislou kontrolní komisí klinických onkologů, bude studie pokračovat s dalšími pacienty. Základním předpokladem pro pokračování je, že nedojde k žádným závažným nežádoucím účinkům. V první fázi, ačkoli to pro tuto fázi není primárním cílem, se mohou již objevit i známky léčebných odpovědí.

I Kolik pacientů máte do studie zařazeno?

V současné době léčíme novým lékem čtyři nemocné, příští týden nastoupí pátý. Tito pacienti jsou v první fázi léčby, kdy dostávají v týdnu tři infuze, hospitalizováni, abychom je sledovali ohledně farmakokinetiky a farmakodynamiky. Odebíráme vzorky, abychom měli potřebná data týkající se metabolismu nového léku a další potřebné laboratorní údaje. Lék se podává intravenózně, což zatím neprobíhá problémy a nedošlo k žádným závažným nežádoucím účinkům. Hodnocení léčebné odpovědi v této fázi není tím základním cílem, na to se zaměří až pozdější fáze. Nyní máme naplánováno zařadit dvanáct nemocných bez ohledu na typ onemocnění ve smyslu histologie, lokalizace. U čtyř zatím zařazených pacientů se jedná o karcinom prsu, karcinom nadledvin, kolorektální karcinom a karcinom pankreatu. Jedná se o studia onemocnění, která se již vymykají z možnosti další systémové léčby. Nemocní musejí splňovat řadu základních parametrů, včetně parametrů biochemických, aby léčbu mohli absolvovat. O léčbě musejí být plně informováni a souhlasit s ní. Po zařazení dvanácti nemocných

provedeme analýzu nežádoucích účinků a budeme pokračovat dále, jak je obvyklé ve studiích fáze I. Vše se odehrává podle jasně stanovených pravidel, pod kontrolou SÚKL.

I Lék má být účinný i na dosud obtížně léčitelné karcinomy prsu, jako jsou HER2 pozitivní a triple negativní...

Ano ale nejedná se o lék jen na karcinom prsu, i když právě zde byly výsledky preklinických studií velmi slibné. Dobrá účinnost se ukázala i u jiných typů nádorů, například u karcinomu pankreatu. Mechanismus účinku je odlišný od ostatních protinádorových léků. Domnívám se, že unikátní mechanismus účinku předurčuje tento lék do kombinací a bude v budoucnu možným a žádaným partnerem s jinou léčbou, jako je například imunoterapie.

I Na jakém principu tedy lék funguje?

MitoTam je v podstatě derivátem látky tamoxifen, která se běžně používá v léčbě karcinomu prsu, avšak působí pouze na některé druhy nádorů. Nová látka má zcela jiný účinek, jde o látku, která je schopna vyřadit z funkce mitochondrie, a tím vyvolat programový zánik nádorových buněk.

I Jde o český objev...

Ano, a to považuji za velmi důležité. Myšlenka vznikla v hlavách povolaných vědců, kterým se povedlo ve výzkumu pokračovat až do iniciace studie fáze I. Zásadní pro vývoj nové látky byl výzkum prof. Jiřího Neužila a jeho týmu z Biotechnologického ústavu AV ČR. Společně přinesli nové biologické poznatky důležité k pochopení funkce mitochondrií jako „elektrárny“ nezbytných pro činnost buněk v těle. Komplexní výzkum vedl k vytipování citlivého místa nádorových buněk a způsobu, jak toto místo zasáhnout. Jsme rádi, že se nám studii daří realizovat, protože jde o vlastní výzkum, což je ojedinělé. Jsme rádi, že to výzkumný tým nechal zde a nenabídl hodnocení do zahraničí.

I V posledních letech zažívá onkologická léčba dynamický vývoj. Mnohé se změnilo po nástupu terčové léčby, imunoterapie... Kde má své místo MitoTam?

Tato léčba celé spektrum doplňuje. Mechanismus tohoto přípravku spočívá v tom, že je schopen vyřadit z funkce mitochondrie, a tím vyvolat programový zánik nádorových buněk. Nádorový proces tedy můžeme zasáhnout z úplně



Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

jiné strany, což se nabízí pro další kombinace léčby. Zda bude účinnost i v monoterapii, na to si zatím netroufám odpovědět, protože je to značně předčasné. Cíl mitochondriální léčby je zcela jiný než u terčových léků, takže identifikace terče není v tomto případě zatím proveditelná, i když časem by mohla být možná. Vycházíme z preklinických dat, kde se ukázala účinnost u určitých karcinomů, ale není vyloučeno, že budou ještě i další. Zatím však nemáme zásadní prediktor, který by určil, zda se ve druhé fázi zaměříme pouze na prs. Mě osobně by nejvíce zaujal karcinom pankreatu, protože jde o onemocnění, kde zatím žádné dlouhodobě účinné léky nemáme, a pokud by se v této oblasti účinnost prokázala, bylo by to velmi prospěšné.

I Proč máte zatím tak malý počet zařazených pacientů? Vezmeme-li v úvahu, že pouze karcinom prsu HER pozitivní tvoří okolo 20 procent a triple negativní až 17 procent ze všech prsních nádorů, mluvíme minimálně o třetině pacientů s tímto onemocněním. Navíc pacienti s karcinomem pankreatu...

Ano, pacientů s karcinomem pankreatu, kde se nenabízí žádná léčba, je bohužel stále značný počet. Nemocných, kde je léčba již vyčerpaná, je tedy poměrně hodně. Problém ale je, že přijatí musejí splňovat přísná kritéria, spolupracovat, být plně informováni. Nechceme vzbuzovat plané naděje... Nehovoříme zde ještě o vyléčení, spíše o prodloužení života. S novými léky se většinou začíná v pozdních fázích a pak se posouvají dopředu, do časnějších fází léčby. Jen v případě, existují-li jednoznačné prediktory, začíná se s nimi od začátku léčby. U tohoto pří-

pravku ale musíme postupovat běžným způsobem. I když současné studie jsou dělány na základě identifikátorů, alterace struktur atd., které jsme schopni odhalit, v našem případě ale nic takového nemáme. Jde o široké spektrum a je těžké vysvětlit, proč v preklinické části lék na zmíněné nádory nejvíce fungoval...

I Jaká jsou vaše očekávání?

První krok jsme udělali, rádi bychom viděli nějaký signál, co se týče léčebné odpovědi, ale na to je ještě brzy.

I Co je v této fázi nejtěžší?

Problém první fáze je dostat nemocné do studie. Studie se účastní pacienti ve vyhovujícím výkonnostním stavu s vyčerpanými možnostmi standardní onkologické léčby. Pacienti by neměli mít známky srdečního selhání, selhání ledvin nebo jiné doprovodné závažné nemoci mimo základní onkologickou diagnózu. Stejně tak musejí mít vyhovující jaterní a ledvinové parametry. Problém tedy může být například renální insuficience, která ale u pacientů, kteří za sebou mají řadu léčebných postupů včetně chemoterapie, bývá poměrně častá.

I Kdyby bylo více vhodných pacientů, zkoušeli byste léčbu na větším počtu nemocných?

Myslím, že určitě ano. Pacienti se nám hlásí z různých pracovišť. Podstatné je, aby prošli výběrem, a důležité je, jak jsem již řekl, nevzbudit falešné očekávání a naděje. Je třeba, aby si lékaři uvědomovali, že pacienta mohou na naše pracoviště poslat. Proto je důležitá jejich informovanost. Veškeré informace jsou na webových stránkách naší kli-

niky a budou dostupné i na linkos.cz. Máme zde tým většinou velmi erudovaných a do problému zapálených mladých lékařů, k nimž jsou pacienti nasměrováni pro první kontakt a výběr.

I Během své dlouhé praxe jste se určitě podílel na testování řady nových léků...

Ano, měli jsme zde řadu studií fáze II a fáze III, ale jen výjimečně ve fázi I, protože je to velmi technicky a organizačně mimořádně náročné. V Evropě jsou pracoviště, která se tím výhradně zabývají a jsou pro to speciálně vybavena. Studie fáze I je velmi složitá, a nejde jen o samotný náběr nemocných... Většinou jsou nám pro klinické studie nabízeny fáze II nebo III. V minulosti u nás probíhala studie fáze IB, kde se však naděje, které se do nového přípravku vkládaly, nepotvrdily, což neznámá, že to nebyla dobrá myšlenka, ale preklinika a klinika je hodně odlišná záležitost.

Celý proces zavedení nového léku je velmi dlouhý, což by podle mě bylo třeba nějakým způsobem urychlit. U nových cílených léků v současné éře precizní a personalizované medicíny, kdy se léky vybírají podle molekulární alterace, je to jednodušší. Toto je lék, který má podobná kritéria pro hodnocení jako například chemoterapie, kde se ale již ve fázi I prakticky mnoho nových látek netestuje, což je odrazem stagnace dalšího vývoje konvenční chemoterapie. Přesto se těmito pravidly musíme řídit.

I Jsou české podmínky pomalejší, než je běžné v zahraničí?

Ne, je to stejné. Změna pravidel obecně je možná u léků, které mají jednoznačný molekulární cíl. V našem případě si nedovedu představit, jak pacienti užít, abychom viděli, na který typ nádoru lék funguje, takže se postupuje standardním výběrem, který urychlit nelze. V případě, že bychom na prvních 60 pacientech už dospěli k nějakým jasným poznatkům, můžeme akcelarovat fázi II, která je již orientována přímo na typ onemocnění. Výskyt jakýchkoli závažných nežádoucích účinků ale studii může zastavit. Zatím tedy nemůžeme říci, jaké budou další kroky.

I Je to personálně a finančně náročné?

Výhodné je, že se jedná o českou studii a že probíhá v našich podmínkách, které jsou v porovnání se zahraničím finančně příznivější. Máme zde tým mladých lékařů, které to zajímá a které baví podílet se na něčem novém. Náročnější je to zejména pro sestry, které mají více práce s příjmem pacientů a větším množstvím prováděných odběrů, ale je to zvládnutelné.

I O jakém časovém horizontu v případě úspěšnosti léku hovoříme?

Mluvíme o době zhruba pěti let, což je dlouhá doba. Věřím, že v případě, kdyby výsledky byly přesvědčivé, bylo by možno čas zkrátit. To je ale ještě brzy předvídat...

Zdenka Kolářová