

Pacienti nám pomohou posunout náš výzkum dál (rozhovor s doc. Radislavem Sedláčkem)

8. 12. 2024 | vzacni.cz

České centrum pro fenogenomiku Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., které se soustředí na zkoumání funkcí genů a předklinické testování potenciálních terapií, nedávno spustilo program Rare Disease Factory (RD-Factory) zaměřený na výzkum vzácných onemocnění. Návrhy, na která onemocnění by se měl výzkum zaměřit, přitom mohou podávat i samotní pacienti.

Centrum patří ve svém oboru k nejvýznamnějším pracovištím a má za sebou vytvoření více než 1000 genetických myších modelů. Požádali jsme o rozhovor jeho ředitele, docenta Radislava Sedláčka, který nám přiblížil dosavadní výzkum centra a jeho cíle do budoucna.

RD-Factory je program s otevřenou výzvou, do které se může zapojit kdokoli a iniciovat tím výzkum konkrétního vzácného onemocnění. Jak navazuje na vaši předchozí činnost?

Na jednu stranu jde o přirozený vývoj, zároveň je to odpověď na současnou společenskou potřebu. Naše centrum je součástí celosvětového konsorcia International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC), které vzniklo před více než 10 lety a jehož cílem je vytvořit jakousi encyklopedii funkcí genů. To znamená, že chceme vědět, co jednotlivé lidské geny dělají (byť k tomu používáme jako nástroj myš). V rámci tohoto konsorcia, které má přibližně 20 členů, jsme si rozdělili práci – rozdělili jsme si geny, které zkoumáme a zjišťujeme, pro co jsou důležité, jaké jsou jejich fyziologické funkce.

Přitom jsme zjistili, a to je velmi zajímavé, že celá jedna třetina genů je potřebná k embryogenezi: pokud daný gen chybí, tak se organismus vůbec nevyvine. Jsou to zároveň stejné geny, které hrají důležitou roli při různých chorobách. Nyní jsme dospěli do stádia, kdy je vytvořených asi 13 tisíc modelů, z nichž většina je více nebo méně charakterizovaná. Za několik let bychom tuto encyklopedii genů měli finalizovat. Je to samozřejmě také otázka financí, protože je to velmi finančně náročné.

Co přesně znamená myší model?

V našem případě jde o myš nebo myší linii, která obsahuje upravenou klinickou informaci. Na myši modelujeme lidskou chorobu tím, že některý její gen „vyřadíme“ z provozu („knock-out“), nebo ho modifikujeme tak, abychom vytvořili mutaci, kterou nalézáme u lidí. V některých případech je nutné, abychom vyměnili myší gen za lidský, tomu říkáme humanizace.

Pokud model máme, přesně víme, jak jsme jej vytvořili, víme, že odpovídá lidské genetické informaci a potom musíme ověřit – proto máme někdy více, než jeden model – jestli je charakteristika nemoci skutečně stejná, jako u lidí. Myš samozřejmě není člověk, nemluví a nemá lidskou inteligenci, proto musíme najít prvky, na kterých můžeme prokázat účinnost našeho léčebného procesu. Pokud gen „opravíme“, musíme například dokázat, že se z něj tvoří potřebný

protein a zároveň se korigují některé fyziologické parametry. To je zásadní věc, ze které musí být zřejmý význam té opravy, aby pak postup mohl schválit Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) a Evropská léková agentura (EMA). Z jednoho myšího modelu se nám podaří získat třeba 1000 parametrů.

Používáme nyní metodu úpravy genomu CRISPR/Cas9, za kterou před několika lety získaly vědkyně Emmanuelle Charpentier a Jennifer Doudna Nobelovu cenu za chemii a my ji u nás etablovali a adaptovali. Díky ní se můžeme perfektně zaměřit na místo, které chceme modifikovat.

Díky této „encyklopedii genů“ tedy dokážete lépe porozumět vzniku jednotlivých genetických onemocnění?

Přesně tak. Když v rámci základního výzkumu zmapujeme, jak fungují geny při normální fyziologii, navazuje na to otázka, jak fungují v případě nějaké nemoci. Tedy jak funguje patogenní varianta genu, který může mít různé mutace: některé nic nezpůsobují, jiné však způsobují nemoc. Nemusí se to týkat samozřejmě jenom jednotlivých genů, ale celých jejich oblastí, jako například u Angelmanova nebo Prader-Willi syndromu, kde vznikají větší delece a kde může chybět genů několik. Dostáváme se tedy od základního výzkumu do oblasti významu těchto mutací.

„Při zkoumání funkcí genových mutací vytváříme modely různých nemocí. Pak už je jen krůček k otázce, jak je možné tyto modely využít, abychom danou mutaci opravili. Naše orientace na vzácná onemocnění nepředstavuje žádný velký zlom v naší práci, jen se posouváme o úroveň dál.“

Při zkoumání funkcí genových mutací tedy vytváříme modely různých nemocí. Pak už je jen krůček k otázce, jak je možné tyto modely využít, abychom danou mutaci opravili. Snažíme se o to ruku v ruce s nejnovějšími technologiemi, které například „posílají“ nové fungující geny do organismu pomocí virálních nebo nevirálních vektorů. Ve většině případů nepotřebujete opravit 100% buněk, třeba 50% už může velmi dobře stačit. Pak jsou různé možnosti, jestli udělat permanentní zásah, nebo, pokud by to nešlo nebo to bylo příliš komplikované, zákrok několikrát za život opakovat. To má zase samozřejmě další úskalí.

Genetický původ mají téměř všechna vzácná onemocnění. U monogenetických onemocnění, kde mutaci přesně známe, víme, na co se máme zaměřit. Právě zde pak využíváme znalosti, jak geny fungují, máme k nim myší modely a můžeme designovat léčbu. Někdy to může být genová terapie, někdy je možné gen opravit nějakou už vzniklou látkou, něčím, co už bylo vyvinuto, tomu se říká „drug repurposing“.

Partnerem je vám v tomto programu další pracoviště, Ústav molekulární a translační medicíny. Jak máte rozdělené role?

Výzva, kterou jsme nyní otevřeli, kombinuje činnost dvou center, tedy našeho Českého centra pro fenogenomiku (CCP) a olomouckého Ústavu molekulární a translační medicíny (IMTM), který vede docent Marián Hajdúch. Obě instituce jsou velké výzkumné infrastruktury, každá má přes 100 pracovníků. My se zabýváme modelováním situací, které způsobují nemoci, v Olomouci se zabývají přenosem těchto poznatků do praxe a tvoříme tak doplňující se celek.

„Existuje obrovské množství vzácných nemocí, které navíc stále přibývají. Na rozdíl od jiných nemocí však u vzácných nemocí chybí jakákoliv systémová vědecká aktivita, na jejich výzkum u nás neexistuje žádný rozpočet. Je to velká oblast, které je třeba se věnovat.“

Naše orientace na vzácná onemocnění nepředstavuje žádný velký zlom v naší práci, jen se posouváme o úroveň dál, protože s první fází, encyklopedií genů, už jsme na velmi dobré cestě. A jak jsem říkal, společenská potřeba je zde jasná. Existuje obrovské množství vzácných nemocí, které navíc stále přibývají. Na rozdíl od jiných nemocí, jako je třeba rakovina, však u vzácných nemocí chybí jakákoliv systémová vědecká aktivita, na jejich výzkum u nás neexistuje žádný rozpočet. Je to velká oblast, které je třeba se věnovat.

Díky našemu výzkumu můžeme nejen lépe porozumět mechanismům těchto nemocí, navrhnout jejich léčbu a posunout ji až do klinických zkoušek, ale také přispět k tomu, aby se jejich léčba stala podstatně dostupnější. Snažíme se pomoci etablovat výzkum tímto směrem, vytvořit k němu technologickou platformu a dále posilovat naše know-how.

Vývoj léků trvá u běžných nemocí přibližně 10 let. Bude to u vás podobné?

Tady je nutné říct, že vzácné onemocnění není běžné onemocnění, u kterých je vývoj léku skutečně dlouhodobý. Jsem přesvědčený, že se to u vzácných onemocnění dá hodně zkrátit, i když samozřejmě záleží na konkrétní nemoci, kapacitě výzkumného týmu a financích. Nám vychází odhad nejkratší doby mezi 5 a 10 lety, tedy od počátku vývoje až po nastolení nebo uskutečnění léčebného procesu (kde první klinické testy představují léčebný proces).

Nyní například zpracováváme dvě GLP (česky SLP, Správná laboratorní praxe) studie, tedy studie nejvyšší možnou míru dokumentace a kontroly kvality, pro jednu nadaci a jeden evropský grantový projekt. Pokud vše půjde dobře, do dvou, respektive tří let bychom měli získat povolení od SÚKL a EMA pro klinické stadium. Jedné z těchto studií se týká velký evropský grant na výzkum Alzheimerovy nemoci. Dovedu si tedy představit, že první terapie pro vzácná onemocnění bychom mohli mít za 5-10 let. Pro vzácná onemocnění, kde už máme vytvořený model, chceme mít do

jednoho roku ověření proveditelnosti (Proof of Concept), do tří let bychom pak chtěli mít povolení SÚKL a EMA.

Svou roli tu samozřejmě hraje i to, že pokud si nějaký postup nebo technologii osvojíte, tak ji můžete opakovaně použít a dál ji vylepšovat. Ve srovnání s farmaceutickými firmami také nejsme vázáni počty pacientů a návratností zisků. Pokud navrhne léčbu a máme celý protokol přípravy, tak vše dokážeme vytvořit lokálně. V Evropě už také existuje řada firem, které vyrábějí terapeutické viry v potřebné kvalitě, kterým můžeme zadat parametry, které potřebujeme. Aplikovat je pak může specializované lékařské pracoviště, ale s těmi teprve budeme navazovat spolupráci.

Nepředpokládám, že by ve vývoji léků na vzácná onemocnění hrály v budoucnu velkou roli farmaceutické firmy. Mohly by však chtít využít naši kapacitu v preklinickém testování, pokud by chtěly celý proces urychlit nebo snížit náklady. V Evropě podobných pracovišť, jako je naše, moc není: v akademickém prostředí jsou to tak tři, mezi firmami další tři. Máme etablovaných mnoho testů a silné know-how našeho týmu a snažíme se dosáhnout co nejvíce za co nejméně prostředků.

Vyvinutý lék nebo léčebný postup by pak zůstal ve vašich rukou?

Pokud by lék vznikl v našem centru, byl by vlastnictvím našeho ústavu (Ústavu molekulární genetiky AV ČR) a my bychom jej dodávali někomu, kdo jej aplikuje, ideálně co nejefektivněji. Nechci předjímat vývoj, ale pokud to bude pracoviště, které bude mít dostatečnou kapacitu, vytvoří si analýzu na potřebné procesy a nastaví je pro desítky nemocí, bude to ve výsledku efektivnější, než pokud by se činnost tříštila do několika pracovišť. Klinické využití již není naše expertíza, ale za několik let se tím zabývat budeme, protože pokud něco vyvinete, chcete to samozřejmě předat někomu, kdo to dokáže co nejlépe použít.

Pokud jde o výzvu RD-Factory: návrhy na vzácná onemocnění mohou podávat nejen odborníci, ale například i sami pacienti. Proč tomu tak je?

Pro nás to má zcela zásadní význam. Vzácná onemocnění jsou vzácná i mezi vědci. Má na to vliv i způsob financování výzkumu: vědecká pracoviště se musí orientovat na to, aby měla výsledky, tedy primárně publikace. Pokud nemají potřebné publikace, nedostanou další prostředky. Málokdy se pak pustí do něčeho, co je komplikované, s nejasným výsledkem, nebo už částečně vyzkoumané a z čeho dobrá publikace nebude.

My máme samozřejmě svůj vlastní základní výzkum, který je globální a zásadní pro pochopení funkce genů. Sloužíme také ostatním pracovištím, spolupracujeme s různými nadacemi v zahraničí, pro které zpracováváme studie. Můžeme ale také něco sami nastartovat, pokud je pro to společenská potřeba.

„Přišlo nám logické otevřít výzvu všem: nemoc může navrhnout kdokoli, ať už je to nadace nebo obyčejný člověk. Pokud bychom se opírali jen o návrhy vědců, kteří jsou často svázáni svým výzkumem a jeho financováním, daleko bychom se nedostali.“

Proto průběžně mapujeme, jaké tyto potřeby jsou. Když někde přednáším o vzácných onemocněních, tak vidím, že rodiče, kteří mají děti se vzácným onemocněním, jsou velmi dobře edukovaní a dané nemoci perfektně rozumí. Proto nám přišlo logické otevřít výzvu všem: nemoc může navrhnout kdokoli, ať už je to nadace nebo obyčejný člověk, který jinak nemá, kam se obrátit. Pokud bychom se opírali jen o návrhy vědců, kteří jsou často svázáni svým výzkumem a jeho financováním, daleko bychom se nedostali.

Právě díky tomu, že budujeme určitou platformu pro výzkum vzácných onemocnění, máme své know-how a potřebné technologie, tak návrhy dokážeme ve spolupráci s IMTM dobře stratifikovat a utřídit. Mohou být skutečně různorodé, od stručného popisu nebo prohlášení nějakého pacienta až po velmi precizní diagnózu a přesný návrh, co bychom mohli zkoumat, nebo dokonce konkrétní zadání od instituce, která má na výzkum vlastní prostředky.

Pro jednotlivé návrhy pak určíme, co dál: někde budeme například potřebovat více základních dat, tedy genetických informací a bude nutné genetické sekvenování pacienta a jeho rodiny, abychom se mohli zamyslet nad tím, jak mechanismus nemoci funguje. Jinde budeme vědět, co přesně je potřeba udělat, můžeme vytvořit myší model a poohlédnout se po tom, jak financovat další fázi vývoje daného léčiva. U pokročilejších případů můžeme začít spolupracovat na vývoji léčebného procesu.

Jak má dobrý návrh vypadat?

Nechtěli jsme výzvu žádným způsobem svázat. Pokud bychom definovali parametry, co děláme a neděláme, bylo by to ještě mnohem komplikovanější a nesrozumitelné. Při prvním kontaktu je nám téměř jedno, jak dobře lidé nemoc popíší, můžeme se pak dále ptát a návrh analyzovat. I z nejjednoduššího a nejméně odborného návrhu může vzniknout něco, co budeme schopni vytvořit rychle. Ty nejlépe popsané nemoci mohou být naopak ty, které se řeší třeba už deset let, ale kde výzkum příliš nepostupuje. Z návrhů nám vznikne určité portfolio a z něj potom plán, jak postupovat a jaké partnery pro výzkum hledat.

Protože encyklopedii genů dokončujeme, můžeme se nyní zabývat tím, co dělají geny, když jsou poškozené. To se pak může stát naší hlavní orientací, na niž pak bude mít i více prostředků, než dosud, a to i díky našim partnerům.

Existuje nějaký podobný program v Evropě?

Nevím o tom. Svou činností k nám mají blízko kolegové ze Štrasburku, tam je tradice výzkumu a podpory nadace vzácných onemocnění poměrně velká, ale o podobném programu nevím. Jsme teď

také v kontaktu s polskými vědci, kteří zatím vlastní centrum nemají. Připravují však program s velkým rozpočtem pro vzácná onemocnění a chtějí s námi spolupracovat.

„Nemáme zatím prostředky na to, abychom se věnovali všem návrhům, když ale vybereme ty proveditelnější a začneme na nich pracovat, tak se ty další postupně přidají. Čím bude výzkum etablovanější, bude pravděpodobně také rychlejší.“

Napadá vás, co by mohlo být v budoucnosti největší výzvou pro váš program?

Potřebujeme zajistit, aby výzkum pokračoval, aby se shromážděné informace „neztratily“. Víme, že zatím nemáme prostředky na to, abychom se věnovali všem návrhům. Myslím ale, že když vybereme ty proveditelnější a začneme na nich pracovat, tak se ty další postupně přidají. Čím bude výzkum etablovanější, bude pravděpodobně také rychlejší. Pokud výzkum posuneme tímhle směrem, tak si myslím, že by to mohlo oblasti vzácných onemocnění velmi prospět, možná i akademické sféře celkově.

PD. Dr. rer. nat. habil. Radislav Sedláček je ředitelem Českého centra pro fenogenomiku Ústavu molekulární genetiky AV ČR. Je jedním z předních českých odborníků v oblasti transgenních a genově modifikovaných organismů, zejména genově modifikovaných myších modelů.

zdroj: <https://vzacni.cz/pacienti-nam-pomohou-posunout-nas-vyzkum-dal-rozhovor-s-doc-radislavem-sedlackem/>