

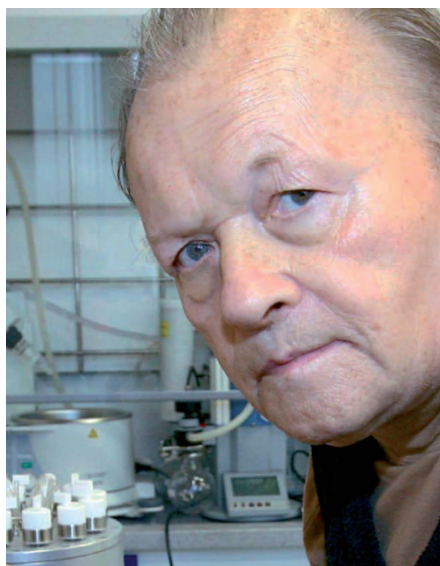
OSLAVY ŽIVOTNÍHO JUBILEA A VÝZKUMU PROFESORA ANTONÍNA HOLÉHO

Antonín Holý patří k předním českým vědcům 20. a 21. století. Je autorem či spoluautorem více než 60 publikací a 60 patentů. Déle než 35 let se zabývá vývojem látek účinných proti virovým onemocněním včetně hepatitidy typu B a AIDS. Je objevitelem nové třídy látek, které v podobě léků pomáhají stovkám milionů lidí po celém světě. Na přelomu dubna a května proběhla v Praze řada akcí, jejichž cílem bylo, společně s profesorem Holým, oslavit jeho významné životní jubileum (75 let) a zároveň připomenout jeho nesporné úspěchy na poli vědeckého výzkumu a vývoje.

Spolu se svým blízkým spolupracovníkem Erikem de Clercqem z Katolické univerzity v Lovani a zástupci společnosti Gilead Sciences se dne 5. května v Národní technické knihovně v Praze uskutečnilo sympozium věnované oběma vědcům, objevu antivirotek a spolupráci Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i. (ÚOCHB) s farmaceutickou firmou Gilead Sciences.

Prof. RNDr. Antonín Holý, DrSc., Dr.h.c. mult. se věnuje vědecké práci v oblasti organické chemie celý svůj život a je jedním z nejuspěšnějších českých vědců současnosti. Zásadním a ojedinělým způsobem se zasloužil o vývoj medicínální chemie a založil českou školu chemie nukleových kyselin, známou po celém světě. Se svým týmem objevil skupinu látek s obecným názvem „acyklické nukleosid fosfonáty“, které se staly základem nové generace léků působících nejen proti virům.

Obr. 1 – Prof. RNDr. Antonín Holý, DrSc., Dr.h.c. mult.



V roce 1976 se v Göttingenu začala odvíjet mimořádně produktivní spolupráce laboratoří ÚOCHB AV ČR v Praze a virologickým oddělením Rega Institut v Belgii na nové skupině potenciálních antivirotek.

Pozornost badatelé zaměřili na skupinu tzv. acyklických nukleosid fosfonátů, které se ukázaly být svými vlastnostmi zajímavé a slibné. Hned několik látek se jim ve spolupráci s farmaceutickým partnerem v USA, s firmou Gilead Sciences, povedlo úspěšně přivést do lékové formy.

Prof. Holý dokázal tedy nejen látky připravovat, ale také získat partnery pro jejich biologické testování (prof. Eric de Clercq) a posléze i komerční partnery pro přípravu léků (Gilead Sciences). Tak se „jeho“ látky staly základem dnes nejdůležitějších léků v boji proti AIDS (Viread, Truvada, Atripla) a hepatitidě typu B (Hepsera, Viread).

Léky proti AIDS obsahující molekuly látek, které připravil tým spolupracovníků prof. Holého, zlepšují život milionům nemocných, jsou celosvětově nejprodávanější a na farmaceutickém světovém trhu léků proti AIDS se v současnosti podílejí 95 %.

Příčiny úspěchu profesora Holého? Práce a zase práce. Jeho slovy pak: „*Kdo nehledá, nenajde. Takže samozřejmě hledáme dál, snažíme se nacházet nové a nové účinné látky. Jestli se některá ujme, nebo ne, nevíme. Ale to, že máme určitou šanci je nalézt, představuje závazek. Proto nesmíme přestat hledat.*“

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i. – vývoj antivirotek a současný výzkum

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i. je přední vědeckou institucí jak v České republice, tak v evropském a světovém měřítku. Hlavní činností ÚOCHB je základní výzkum v oborech organické chemie, biochemie, přírodních látek a teoretické chemie. Od svého založení v roce 1953 ústav klade důraz na špičkový základní výzkum v uvedených oblastech a dosahuje dlouhodobě mezinárodně uznávaných výsledků.

ÚOCHB vždy usiloval o využití svých vědeckých výsledků v praxi, především v humánní a veterinární medicíně. Unikátní kombinace originálních přístupů organické syntézy a biochemické a biologické práce (vztah struktura–funkce) umožnily řadu látek připravených na ÚOCHB přenést z výzkumu do léčebné praxe. Kromě sloučenin, které vycházely ze studia přírodních látek a vedly k vývoji masti Dermazulen, která je používána dodnes pro své protialergické a protizánětlivé účinky, a peptidických léčiv jako byl Oxytocin používaný v gynekologii či Lysin-vasopresin pro léčbu diabetes insipidus (úplavice močová, lidově žíznivka), se nejvýraznějších úspěchů podařilo ÚOCHB dosáhnout v oblasti vývoje antivirotek.

Antivirotika vyvinutá v ÚOCHB

Mezi nejznámější výsledky patří antivirotika vyvinutá v laboratoři profesora Antonína

Holého. V osmdesátých letech byl vyvinut Duviragel a byl vypracován originální postup přípravy azidothymidinu, látky působící proti viru HIV (LACHEMA Brno).

Duviragel™ (antiherpeticum) je původní český lék proti oparům. Vývoj tohoto léku začal v roce 1976, když se Prof. Antonín Holý poprvé setkal s Prof. Erikem De Clercqem (Katolická Univerzita v Lovani) a belgický lékař a virolog objevil inhibiční účinky některých látek Prof. Holého vůči patogenním virům. Jedna z těchto látek (DHPA) vykazovala aktivitu proti RNA i některým DNA virům s téměř žádnou toxicitou. Duviragel byl vyvinut na ÚOCHB ve spolupráci s firmou Léčiva a uveden na trh po deseti letech intenzivního výzkumu.

Azidothymidine – jeho účinné látky byly objeveny v programu systematického výzkumu nukleotidových antimetabolitů. Výsledkem výzkumu byl objev původních strukturálních skupin nového typu léčiv účinných proti velké skupině virových onemocnění. První skupina látek je účinná na DNA viry. Další skupina látek účinkuje na retroviry a proti hepatitidě B (tenofovir – Viread, Hepsera). Antivirotika z laboratoře Antonína Holého jsou aplikována u 90 % nově léčených HIV pozitivních a AIDS pacientů, u stávajících pacientů činí jejich podíl 70 %.

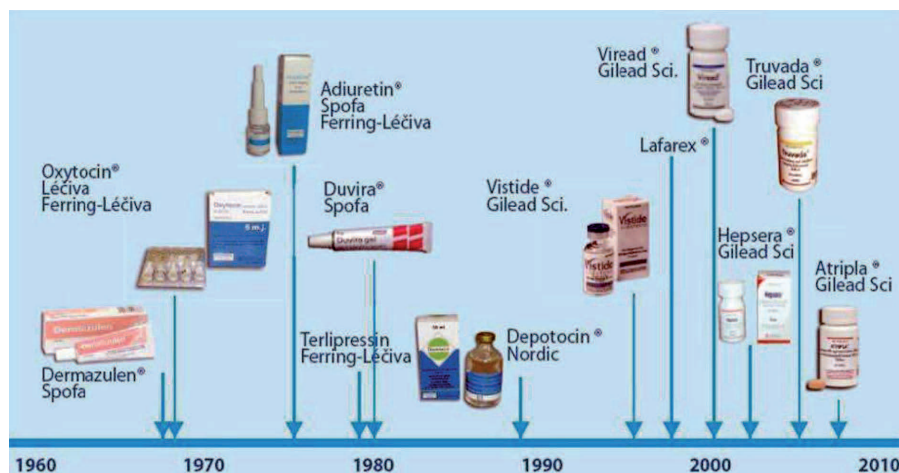
ÚOCHB dlouhodobě spolupracuje s americkou farmaceutickou společností Gilead Sciences, která se zabývá výzkumem, vývojem a distribucí inovativních léků. Ústav s touto firmou založil v roce 2006 výzkumné centrum. Distribuce léků, které vznikly ve spolupráci ÚOCHB a firmy Gilead Sciences, dnes představují nejužívanější léky v HIV terapii a v léčbě hepatitidy typu B. V současné době bylo také prokázáno, že tenofovir je první látka s prokázanou prevencí schopností proti HIV (Konference o prevenci HIV, Vídeň 2010).

Původní antivirotika vyvinutá ve spolupráci s firmou Gilead Sciences

Vistide™ (cidofovir, roztok pro intravenózní použití) – byl schválen v roce 1996 pro léčbu cytomegalovirové retinitidy. Dále byl mnohokrát klinicky použit pro léčbu papilomavirových, poxvirových a herpesvirových infekcí u pacientů s oslabenou imunitou.

Viread™ (tenofovir disoproxil fumarate) – tento lék inhibuje replikaci viru HIV. Látka nedokáže virus zničit, nicméně zpomalí rozvoj AIDS u HIV pozitivních pacientů. Látka byla schválena v roce 2001 v USA a dnes je jedním z nejučinnějších léků proti AIDS. Viread byl zaregistrován a je používán v mnoha zemích na celém světě včetně EU a Japonska. V roce 2008 byl Viread schválen také pro léčbu chronické hepatitidy B.

Obr. 2 – Vývoj antivirotik v laboratoři profesora Antonína Holého



Hepsera™ (adefovir dipivoxil) – v roce 2002 schválen v USA pro léčbu chronické virové hepatitidy B. 300 milionů lidí na celém světě je nakaženo virem hepatitidy B (HBV) a jeden milion nakažených každý rok zemře na následky tohoto onemocnění. Výhodou této látky je její účinek u pacientů s mutanty HBV resistantními na ostatní léky (lamivudin).

Truvada™ (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) – dnes jedna z neúčinnějších pilulek proti HIV infekci, je kombinací léku Viread a Emtricitabinu (Emtriva, USA) a byla zaregistrována v roce 2004 v USA. Truvada výrazně zvyšuje kvalitu života pacientů s AIDS, užívá se jedna tableta jednou denně místo dříve užívaných třinácti pilulek. U 65 % pacientů léčených Truvadou po pěti letech klesá počet virových partikul v krvi pod detekovatelnou hodnotu.

Atripla™ (efavirenz, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) – první fixní kombinovaný přípravek pro léčbu infekce HIV schválený v roce 2006 FDA. Atripla je kombinací látek efavirenz (Bristol-Myers Squibb), emtricitabine a tenofovir (Truvada, Gilead Sciences) a je určena pro léčbu HIV infekce samostatně nebo v kombinaci s dalšími antiretrovirálními léky.

Proti viru HIV dodnes neexistuje stoprocentně účinná léčba. V ÚOCHB však byly vyvinuty velmi účinné léky, které prodlužují pacientům po celém světě život o desítky let. Na ÚOCHB se úspěšně pracovalo a pracuje i na vývoji specifických inhibitorů dalších enzymů HIV, proteasy (PR) a integrasy (IN). Byla navržena a připravena řada specifických, účinných inhibitorů obou enzymů, některé z nich byly patentovány a pro jejich komercializaci se hledá průmyslový partner.

Současný výzkum ÚOCHB

V roce 2010 profesor Antonín Holý rozdělil svou laboratoř na čtyři skupiny (tři vědecké týmy a jeden vědecko-servisní tým), vedené mladými vědeckými pracovníky.

Vědecká skupina „*Cílené analogy složek nukleových kyselin*“ vedená Ing. Zlatkem

Janebou, Ph.D., vznikla v březnu 2010 a svým zaměřením navazuje na výzkum profesora A. Holého. Výzkum skupiny je zacílen především na design, vývoj a syntézu biologicky aktivních analogů nukleosidů a nukleotidů a má na ÚOCHB dlouholetou tradici. Pro své protivirové a cytostatické účinky tvoří stěžejní skupinu látek tzv. acyklické nukleosidfosfonáty, vyvinuté právě profesorem Holým a jeho spolupracovníky. Současné projekty se zabývají také protiparazitickými a nově i antibiotickými účinky těchto látek. Byla také objevena skupina pyrimidinových analogů s významnými imunomodulačními a protizánětlivými vlastnostmi. Tyto látky mají značný potenciál při léčbě kolitidy, rakoviny tlustého střeva, neuropatické bolesti a zánětů. Při vývoji efektivní metodiky pro přípravu cílových sloučenin jsou využívány rozmanité moderní metody organické chemie. Biologické účinky výsledných látek, mechanismus jejich působení a potenciální biomedicínské aplikace jsou studovány ve spolupráci s několika biochemickými skupinami po celém světě (Austrálie, USA, Belgie, ČR).

Činnost nově vzniklého týmu „*Analoga nukleosidů a nukleotidů pro biomedicínské aplikace*“ vedeného RNDr. Marcelou Krečmerovou, Ph.D., navazuje z velké části na výzkum dlouhodobě rozvíjený v původní skupině profesora Antonína Holého, tj. vývoj nových antivirotik ze skupiny acyklických nukleosidfosfonátů. V současné době se věnuje nejen hledání nových vůdčích struktur, ale velkou pozornost věnuje i zlepšování biologických aktivit a farmakokinetického profilu látek již známých. Jedná se především o zvyšování biologické využitelnosti při ústním podání. Zatímco samotné acyklické nukleosidfosfonáty (např. cidofovir) dokáže lidský organismus při ústním podání využít pouze z nepatrné části, tj. pouze z 2–3 %, navázáním vhodného lipofilního řetězce do fosfonátové funkce lze zvýšit transport takovýchto látek přes buněčné membrány a tím umožnit i jejich perorální použití. Design a syntéza těchto tzv. profarmak představuje v současné době jednu z hlavních aktivit skupiny. Zabývají se též vývojem tzv. tkáňové

specifických profarmak, tj. profarmak, která by byla transportována pouze do určitého konkrétního orgánu a nezatěžovala přitom zbytek organismu.

Největším vědeckým úspěchem skupiny je syntéza nového, netoxického a extrémně účinného antivirotika, látky strukturně příbuzné cidofoviru. Ve spolupráci s belgickými virology z Rega Institutu KU v Leuvenu byla nyní ukončena a s velmi nadějnými výsledky publikována podrobná studie zkoumající účinnost této látky na BK polyomavirus, který je původcem těžkých ledvinových onemocnění u pacientů po transplantacích ledvin. Jinou možností terapeutického využití by též mohly být některé herpesvirové infekce. Tato látka (HPMP-5-azaC) a její profarmaka jsou nyní předmětem evropského patentu.

V současné době se skupina nově podílí na vývoji některých acyklických nukleosidfosfonátů jako antivirotik pro veterinární účely. Další výzkumný směr je veden na přípravu 5-azacytosinových nukleosidů a jejich specificky modifikovaných derivátů s hypometylačními účinky.

Tým vedený Mgr. Radimem Nenckou, Ph.D., s názvem „*Medicínální chemie antimetabolitů*“ se snaží navázat na vynikající výsledky prof. Holého a pokračovat tak dále v poznání na poli antivirové terapie. Dlouhodobým cílem je nalezení nových terapeutik proti RNA virům, které se stávají strašákem moderní společnosti. Pro tento účel využívá racionální přístupy k návrhu nových léčiv a nejmodernější metody medicínální chemie.

Čtvrtý tým vedený Mgr. Helenou Mertlíkovou-Kaiserovou, Ph.D., „*biochemická část*“ původní skupiny Prof. Holého, kterou dlouhá léta úspěšně vedl Dr. Votruba, se březnu 2010 transformoval na samostatný vědecko-servisní tým „*Biochemická farmakologie antimetabolitů*“. Svou servisní kapacitou významně podporuje chemicky orientované skupiny ÚOCHB. Zajišťuje zejména hodnocení cytostatických účinků nově syntetizovaných látek na nádorových buňkách a sleduje inhibice farmakologicky atraktivních enzymů metabolismu složek nukleových kyselin. Metabolické studie nových analogů nukleosidů a nukleotidů zůstávají tradičně také významnou aktivitou výzkumné činnosti týmu. Pracuje na identifikaci metabolitů a enzymů, které jejich vznik katalyzují a hledá vztahy mezi metabolismem a mechanismem účinku látek. Kromě toho se v rámci specifických projektů zabývá i problematikou ovlivnění novotvorby krevních kapilár (angiogeneze), epigenetickými mechanismy účinku látek a možnostmi ovlivnění buněčné signalizace. Společným jmenovatelem většiny projektů je vyhledávání a biochemické hodnocení protinádorově účinných látek.

Na základě podkladů ÚOCHB zpracoval Tomáš ROTREKL, CHEMAGAZÍN