

POMOC ALERGIKŮM.
Petr Dráber se dlouhá léta věnuje výzkumu
alergických reakcí, který pomáhá při vývoji
nových generací léčiv.

ČESKÁ VĚDA ZBLÍZKA

10. díl: Molekulární genetika

Hledáme geny způsobující rakovinu

Časopis TÝDEN pokračuje v seriálu, v němž ve spolupráci s Akademií věd ČR představuje nejvýznamnější tuzemské vědce. V desátém dílu hovoří ředitel Ústavu molekulární genetiky **PETR DRÁBER**. „Intenzivně se věnujeme třeba genetickým modifikacím drůbeže. Dílčí genetické úpravy totiž mohou vést ke zkvalitnění produkce drůbežního masa, ale i k tomu, že drůbež bude rezistentní k infekcím, například viru ptačí chřipky.“

Jaké jsou hlavní oblasti výzkumu vašeho ústavu?

Zabýváme se zejména výzkumem v oblasti molekulární biologie a genetiky, přičemž hlavním cílem je poznávání funkce nových genů a fyziologických pochodů na molekulární úrovni. Zjednodušeně řečeno: připravíme buňky nebo organismy, kterým určitý gen přidáme, nebo jim naopak vybraný gen odebereme. Následně srovnáváme vlastnosti takto modifikovaných a normálních buněk nebo organismů, a pokud se v něčem liší, pak se jim věnujeme důkladněji.

K čemu je to dobré?

Velmi intenzivně se například snažíme poznávat funkce genů, které se uplatňují ve vybraných nemocech. Jde zejména o přeměnu normální buňky na buňku nádorovou, nemoci způsobené virem, jako je například AIDS, dále choroby spojené s poruchami krvetvorby, zánětem a řadou dalších. Značná část výzkumné kapacity je věnována poznání funkce genů při vývoji organismu, kdy z oplozeného vajíčka vznikne obrovská škála různých buněčných typů. Zajímá nás, jak konkrétně se to děje. Zabýváme se i funkcí imunitního systému.

Jste první ústav, který TÝDEN v rámci seriálu o české vědě navštívil, kde chovají živá zvířata. S jakými zde pracujete?

V základním výzkumu, jenž si klade za cíl poznání zákonitostí vývoje savců a léčbu lidských chorob, se nejčastěji využívá laboratorní myš. Těch je většina. Pro jiné experimenty používáme i potkany nebo rybičky. Ústav je také historicky spjat s využíváním drůbeže, kterou máme v detašovaném pracovišti v Kolči u Prahy.

Proč provádíte genetické modifikace právě na drůbeži?

Protože má velký vědecký potenciál a zároveň existuje značné množství výzev, jimž chovatelé drůbeže čelí. Dílčí genetické úpravy totiž mohou vést ke zkvalitnění produkce masa, ale i k tomu, že drůbež bude rezistentní k infekcím, například viru ptačí chřipky. Navíc, slepice snášejí vajíčka, která mohou sloužit jako výkonné bioreaktory. To znamená, že do genomu slepic lze vnést gen tak, aby jeho produkt, určitá bílkovina, byl vylučován do vaječného bílku. Procedura „výroby“ vzácných bílkovin tak může být redukována na izolaci bílkoviny, která je ve velkém množství obsažena ve vajíčku geneticky modifikované slepice.

Vy osobně se dlouhodobě zabýváte výzkumem alergických reakcí. Co konkrétně řešíte?

Mým hlavním vědeckým zájmem jsou žírné buňky, které se účastní alergických reakcí a dále řady zánětlivých procesů.

RNDr. Petr Dráber, DrSc. (68)

Studoval na Přírodovědecké fakultě UK. Od roku 2017 je ředitelem Ústavu molekulární genetiky. V letech 1981 až 1982 absolvoval roční postdoktorální pobyt na Albert Einstein College of Medicine v Bronxu, v letech 1991–1995 pracoval v rámci několika stáží na McGill University v kanadském Montrealu. Získal řadu grantů a ocenění. Ve své vědecké práci se v současnosti specializuje na výzkum molekulárních mechanismů aktivace žírných buněk se zaměřením na membránové signální systémy. Jeho výsledky byly publikovány ve více než 130 vědeckých sděleních v prestižních mezinárodních časopisech.

Tyto imunitní buňky ale přinášejí svému hostiteli i nezanedbatelné výhody: účastní se boje proti bakteriím a parazitům, při ústknutí se podílejí na degradaci hadřího jedu nebo třeba pomáhají při kožních transplantacích, takže na ně nelze pohlížet jen negativně. Můj tým se zabývá molekulárními mechanismy aktivace žírných buněk. Jde o kaskádu biochemických dějů, jichž se zúčastňuje řada různých molekul. V naší práci se soustředíme na identifikaci těchto molekul pomocí genetických metod. Využíváme k tomu linie žírných buněk udržovaných in vitro (v kultivačních miskách, pozn. red.), kterým odebíráme určité geny a sledujeme, jaký to má význam. Následně připravíme myši, jimž studovaný gen chybí, a zjišťujeme, zda tato absence ovlivní alergickou reakci.

Hlavním cílem je vývoj genetické terapie, díky níž by alergie přestaly existovat?

No, to je úplné sci-fi. Úspěchem pro tuto chvíli, a to i v dlouhodobém horizontu, je nalezení a příprava látek, které ovlivní funkci žírných buněk tak, aby nereagovaly na alergen a dokázaly samy a včas utlumit svou reakci nebo tuto reakci ani nezačaly. Jde tedy spíše o vývoj nových generací léčiv pro utlumení alergických a zánětlivých stavů. Genetické zásahy na člověku, vedené snahou eliminovat alergie, to není směr, jímž bychom se chtěli nebo měli ubírat. Jako správnou cestu vnímám vývoj preparátů, které pomohou alergikům. Preventivně vytvářet geneticky modifikované lidi imunní vůči alergiím? Na toto nezmapované a kontroverzní pole bych nedoporučoval se vydávat.

Neříká se, že kdo trochu neriskuje, ničeho nedosáhne? ▶



▲ **AKVARINÍ RYBIČKY** jsou v ústavu využívány jako modelový organismus studia obnovy poškozených orgánů, léčby rakoviny i procesu tvorby krve.

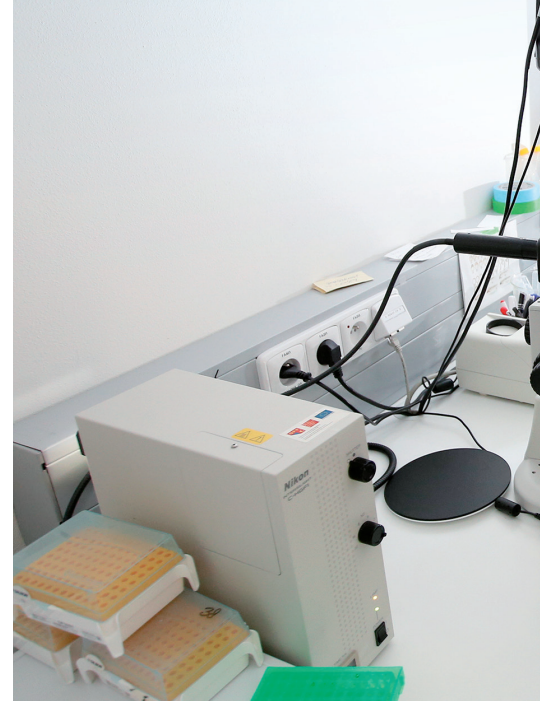
Samozřejmě, ale tady už se bavíme o zásadách, kde platí i určité etické hranice. To, že lze něčeho dosáhnout i bez jejich překročení, přitom můžeme jednoduše dokázat. Stačí se podívat na nositele loňské Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství, kterou získali dva vědci právě za výzkum v oblasti imunologie. Američan James P. Allison a Japonec Tasuku Honđzō vyvinuli speciální imunologickou léčbu rakoviny, každý odlišnou, která využívá schopnosti imunitního systému napadat rakovinné buňky. Umožnili tím nedestruktivní léčbu pacientů s nádory, u nichž nebyly žádné jiné terapeutické možnosti. To je přece úžasné. Myslím, že budoucnost léčby řady typů nádorových onemocnění je v angažování imunity, kdy pomocí námi používaných postupů identifikujeme geny podílející se na propuknutí a růstu nádorů a na základě jejich zkoumání vyvineme účinný lék.

V souvislosti s etikou jste zmínil neochotu zasahovat do lidského genomu. U zvířat podobným etickým dilematům nečelíte?

Když pracujeme na zvířatech, vnímáme to jako model, který by měl v dlouhodobém horizontu usnadnit léčbu lidí. Převládá u nás přesvědčení, že tento účel je natolik prioritní a zásadní, že ospravedlní využití laboratorních zvířat. Ta navíc netrpí a troufám si tvrdit, že se jim u nás žije docela dobře.

Velmi dlouhou tradici má váš ústav v tvorbě protilátek. Můžete tuto aktivitu blíže popsat?

Náš ústav má servisní středisko pro přípravu monoklonálních protilátek metodou hybridomové technologie. Mimochodem, za objev této technologie a poznání vývoje a kontroly imunitního systému byla v roce 1984 udělena Nobelova cena za fyziologii a lékařství – dostali ji N. K. Jerne, G. J. F. Köhler a C. Milstein. Zkusím postup jednoduše vysvětlit: dříve se protilátky tvořily průmyslově tak, že se velká hospodářská zvířata, především kuň nebo ovce, imunizovala opakovaným píchnutím malé dávky antigenu, například hadím jedem, a takto vytvořené protilátky,



izolované ze séra imunizovaných zvířat, se podávaly jako léčba v případě uštknutí jedovatým hadem.

Hybridomová technologie to změnila?

Přesně tak, ta byla v přípravě protilátek revolucí, kdy se namísto velkých hospodářských zvířat využívají laboratorní myšky imunizované antigenem. V myši se aktivují imunitní buňky, které produkují protilátky, a ty se dostávají do séra. Jenže z myšek se moc séra nezíská a pro průmyslovou výrobu nejsou zajímavé. Hybridomová technologie umožňuje to, že i z jedné imunizované myši se dá vyrobit téměř neomezené množství specifických protilátek. Po imunizaci se myš usmrtí a připraví se slezinné buňky, které se spojí s nádorovou buňkou pomocí fuzogenních látek. Vzniklý hybridom lze kultivovat v buněčné kultuře, kde produkuje protilátky ve velkém množství – prakticky nekonečném.

Je to pro váš ústav zajímavé i z komerčního hlediska?

Na našem pracovišti jsme vyrobili stovky hybridomů produkujících protilátky proti různým proteinům. Tyto protilátky extenzivně využíváme v našich laboratořích. Po ukončení projektu nabízíme hybridomy producentům, kteří je mohou dále poskytovat zájemcům na komerčním základě. Řadu hybridomů připravených v našem ústavu jsme předali na smluvním základě soukromé společnosti EX-BIO, již se daří a přispívá do našeho rozpočtu.

Ústav molekulární genetiky AV ČR

Historie ústavu se odvíjí od Oddělení experimentální biologie a genetiky Biologického ústavu ČSAV, jehož vedoucím byl od roku 1953 Milan Hašek, spolubojovník imunologické tolerance. V roce 1976 byl ústav spojen s několika biochemickými laboratorii Ústavu organické chemie a biochemie a přejmenován na Ústav molekulární genetiky ČSAV. Od té doby se hlavním tématem ústavu stala molekulární biologie, avšak po-

kračovaly i dřívější tradiční směry, jako je imunogenetika, retrovirologie či nádorová imunologie, které však také stále více přecházely na molekulární úroveň. Aktuálně má



Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.

ústav téměř 600 zaměstnanců a svou velikostí se řadí na páté místo mezi největšími ústavu Akademie věd ČR.



▲ **POD MIKROSKOPEM.** Nikol Pavlu při kontrole krevního oběhu rybiček.

Alergie, genové modifikace, tvorba protilátek a spousta dalšího. Jak lze tolik různorodých aktivit skloubit pod jednou střechou?

V zásadě je to možné, ale prakticky je to tak, že jsme roztroušeni v několika lokalitách, které mají určité specializace. V ústavu klademe velký důraz na servisní pracoviště, jež jsou vybavena nákladnými přístroji pro použití všemi výzkumnými týmy ústavu. Náš ústav navíc hostí v nejdůležitějších metodických směrech tři velké národní infrastruktury. V hlavní budově v Krči je Czech-Bioimaging, kde máme k dispozici ty nejvýkonnější světelné i elektronové mikroskopy, díky nimž dokážeme analyzovat buňky na nejvyšší možné v současnosti dosažitelné úrovni. Ve vedlejší budově krčského areálu je infrastruktura CZ-Openscreen zaměřená na výzkum v oblasti chemické biologie a genetiky, ta provozuje národní sbírku chemických sloučenin. Základem této infrastruktury je vyhledávání látek, jež ovlivňují biologické procesy. To v konečném důsledku může vést k nalezení nových farmaceuticky využitelných látek.

A třetí budova?

Tou je České centrum pro fenogenomiku ve Vestci, které vzniklo v rámci projektu BIOCEV a je vybaveno pro genetické manipulace na úrovni myši a potkanů.

Jste jedním z nejmodernějších ústavů Akademie věd. Jak tyto velmi nákladné prostory financujete?

Věřte mi, že to vůbec není jednoduché, a právě zajištění chodu pracovišť je jednou



▲ **AUTOMATICKÝ ROBOTICKÝ SYSTÉM** s pohyblivým ramenem ve vysokokapacitní pipetovací stanici pro vyhledávání nových léčiv.

z hlavních náplní práce ředitele. Zhruba čtyřicet procent našeho rozpočtu tvoří příspěvek od Akademie věd, která peníze čerpá ze státního rozpočtu. Zbýlých šedesát procent si ale musíme umět sehnat sami prostřednictvím grantů a projektů. A tyto peníze z grantů míří do vědecké činnosti samé – kdybychom je neměli, tato krásná budova, zateplená a osvětlená, by tu stála, ale žádnou špičkovou vědu bychom tady dělat nemohli.

Není tak velká závislost na externích grantových prostředcích riziková?

Samozřejmě že je. Musíme kvůli tomu neustále sledovat, kdy který grant končí, abychom ho neodkladně nahradili jiným a nemuseli omezovat provoz a propouštět špičkové odborníky. Samostatnou kapitolou jsou pak evropské peníze. Aktuálně, téměř na denní bázi, řešíme projekt BIOCEV, jehož garantem je náš ústav. Projekt byl podpořen operačními fondy EU a naší povinností je zajistit jeho provozuschopnost do konce roku 2020, abychom prostředky nemuseli vracet. Otázka je, jak bude projekt pokračovat po skončení doby udržitelnosti, jak získat nezbytné prostředky na jeho provoz a zda budeme moci plně využívat unikátní možnosti, které byly v rámci tohoto projektu vytvořeny.

Požádáte o další peníze?

Ano, budeme soutěžit o další projektové prostředky. Potřebujeme však i základní finance na zajištění provozních nákladů. Situace je o to obtížnější, neboť prostředky

pro základní chod pracoviště nejsou automaticky převáděny do rozpočtu, nýbrž o ně musíme žádat jako o účelové dotace. Není vždy dopředu jasné zda, v jaké konečné výši a v jakém termínu požadované prostředky dostaneme.

Takže po vyčerpání evropských peněz BIOCEV zavřete?

Určitě ne, naopak. Převedli jsme tam sedm důležitých vědeckých skupin našeho ústavu a rovněž jednu z klíčových infrastruktur specializovanou na genetické manipulace na úrovni myši a potkanů. BIOCEV je navíc společný projekt šesti ústavů Akademie věd České republiky. Podařilo se tady propojit tradiční silné obory základního výzkumu z oblasti přírodních a lékařských věd.

Pomohla by změna financování české vědy?

Pomohlo by to, co dlouhodobě prosazuje předsedkyně Akademie věd Eva Zažímalová, tedy posílení institucionálního financování na úkor grantového. Naším velkým vzorem je Max Planck Institute v Německu. Ten získává od zřizovatele přes osmdesát procent svého rozpočtu a jen necelých dvacet je vázáno na granty. Když se nad tím zamyslíte, tak česká věda je v podstatě předurčena k nižší produktivitě, protože zatímco v zahraničí se mohou vědci věnovat vědě plně, u nás se neustále připravují nové a nové grantové aplikace nebo kontrolní zprávy. To za vědce nikdo neudělá, a tak vědecká elita přichází o drahocenný čas.

Vladimír Barák ■

Foto: Radek Chlá