

Donutit rakovinu k sebevraždě

Čeští vědci vyvinuli převratnou látku, která by se mohla stát lékem na nejagresivnější formu rakoviny prsu. Vědkyně **KATEŘINA ROHLENOVÁ** byla klíčovou osobou dosavadního čtyřletého výzkumu. Teď se nadějná substance zvaná MitoTam začne testovat na lidech.

Tým českých vědců je tak blízko léku na rakovinu prsu jako nikdy. Vy ale zároveň tvrdíte, že lék sám je ve skutečnosti ohromně daleko. Jak to tedy je?

Teď byl ukončen výzkum nové látky s názvem MitoTam, což ovšem není lék. Lékem se látka stává ve chvíli, kdy zjistíme, že je bezpečná, má odpovídající účinky a může se předepisovat pacientům. V této fázi rozhodně nejsme. Náš tým zatím udělal testy v laboratořích a na zvířatech. A na certifikovaných pracovištích se pak prováděly i oficiální preklinické tes-

ty – zjišťovaly se vedlejší účinky na laboratorních potkanech a psech. Nyní jsme těsně před klinickými testy, tedy před fází, kdy se látka poprvé podá člověku. Nikoli však jako lék, ale jako preparát, u něhož se testuje toxicita.

Testy prováděné na potkanech naznačují, že by nová látka nemusela mít zásadní vedlejší účinky.

Vedlejší účinky má v podstatě každý lék, s tím je třeba počítat. Preklinické testy se dělají na zvířatech, která nemají nádory. Testuje se jen reakce jejich organismu na podanou látku. MitoTam má podobné nežádoucí účinky jako původní lék Tamoxifen, z něhož jsme při výzkumu vycházeli a který se v klinické léčbě běžně používá.

Pokud vyvíjíte látku, která má bojovat s rakovinou, musíte ji testovat také na zvířatech, která nádory mají, ne?

Ano. Tyto testy jsme prováděli v našem týmu a uskutečnili je ještě před preklinickým testováním. Využili jsme k tomu speciálně vyšlechtěné laboratorní myši, jejichž organismus má uměle potlačenou vlastní imunitu. Implantovali jsme jim lidské rakovinné buňky, které se kultivují v laboratoři a slouží právě k výzkumným účelům. Myším se následně v těle vytvořil nádor, který jsme mohli experimentálně léčit. →



TEXT PETRA KVĚTOVÁ PŠENIČNÁ
FOTO RADEK CIHLA



Víte, od jakých pacientů tyto experimentální rakovinné buňky pocházejí?

V laboratořích existuje mnoho linií těchto buněk. Jedna například pochází z nádoru pacientky, která byla operována v roce 1951. Protože se rakovinné buňky velmi rychle množí a neustále se obnovují, je možné využívat je takto dlouhou dobu. Bohužel ta žena, jejíž nádorové buňky nám ve výzkumu tolik pomáhají a dodnes je používají vědci po celém světě, svou nemoc nepřežila.

Používáte k výzkumu i jiná zvířata než myši s potlačenou imunitou?

Jen myši. Ale vedle těch s nízkou imunitou jsme dělali testy na geneticky upravených myších, jejichž organismus spontánně nádory sám tvoří, což je lepší model než prvně jmenovaný, protože simuluje přirozený proces – v těle člověka se zhoubný nález neobjeví zčista jasna. A využívali jsme i myši, které měly do prsních žláz implantovány maličké kousky nádorové tkáně pacientek – tyto vzorky pocházely přímo z nálezů aktuálně odebraných ženám při operaci. To nám umožňuje studovat opravdový lidský nádor odebraný konkrétní pacientce a rostoucí v experimentální myši. Tato metoda je v poslední době považována za jednu z nejlepších. MitoTam byl u většiny případů účinný. To byla finální část našeho výzkumu. Další kroky pak přebrala pracoviště specializující se na preklinické testy.

Vytvořili jste látku a teď čekáte, jak to celé dopadne?

Částečně ještě s kolegy, kteří dělají preklinické testy, spolupracujeme. Hlavně profesor Jiří Neužil, který výzkum vede, koordinuje veškeré další kroky. Rozdělení celého procesu souvisí také s penězi. Základní výzkum může financovat třeba vědecký ústav, ale náklady na další testování letí strmě nahoru. Naštěstí máme soukromého investora, pana Karla Komárku, jenž s námi od začátku spolupracuje.

Jaké jsou náklady na základní výzkum?

Rádově miliony korun. Další testování a preklinické testy už jdou do stovek milionů. Každá další fáze je dražší. Látka se postupně testuje na stále vyšším počtu pacientů, aby byl vzorek testovaných dostatečně velký a mohly se projevit, jak léčebné, tak i případné nežádoucí účinky.

Kolik pacientů je pro testování potřeba?

To se v jednotlivých fázích liší. Protože se pracuje s lékem proti rakovině, už první fáze klinického testování se účastní lidé s nádorovou chorobou. Na začátku jde zejména o terminálně nemocné pacienty, kteří vyčerpali všechny dostupné možnosti léčby, z etického hlediska není možné jinak. Cílem první fáze je i nastavení dávky léčebné látky. Je třeba stanovit ji tak, aby měla dostatečný léčebný účinek a zároveň se minimalizovaly nežádoucí vlivy na organismus. Začíná se se

Buňky nádoru se obvykle dělí rychle a „donekonečna“. A právě na tomto rozdílu stojí chemoterapie. Problém je, že ne všechny buňky nádoru se dělí. Jsou v něm i klidové buňky, které se po většinu času nedělí a mohou chemoterapeutickou léčbu přežít.

Proto se pak rakovina vrací?

V těle člověka může po zdánlivě úspěšné léčbě zůstat sice málo rakovinných buněk, ale v principu stačí jedna. A tuhle jednu buňku už nelze detekovat, protože neexistují dostatečně citlivé vyšetřovací metody. Zpravidla není problém zbavit se primárního nádoru, ale zamezit jeho návratu. Proto může být neúspěšná i takzvaná biologická léčba, která obvykle cílí na nějaký specifický onkoprotein (*bílkovina vznikající specificky v rakovinných buňkách, pozn. red.*), tedy na něco, čím se rakovinná buňka odlišuje od buňky normální.

„Něco jako ‚univerzální lék‘ na rakovinu pravděpodobně nikdy nebude.“

skupinou tří pacientů. Pokud u první trojice vypadá po prvním testování vše v pořádku, zařadí se do testů další tři pacienti a upravuje se dávkování. Ve druhé fázi klinických testů se zjišťuje, zda má nová látka léčivý účinek – tehdy už je třeba zapojit stovky pacientů. Poslední fáze se zúčastňují tisíce pacientů a testování má mezinárodní přesah. Porovnává se samozřejmě i to, jestli má nová látka vyšší léčebné účinky než standardní terapie.

V čem je látka MitoTam jiná a lepší než předchozí?

MitoTam funguje na jiném principu než dosud využívané metody terapie. Většina protirakovinné léčby totiž využívá toho, že se nádorové buňky rychle dělí, zatímco, zjednodušeně řečeno, většina buněk dospělého těla se nedělí, nebo je jejich cyklus dělení omezený.

Na tomto principu funguje například léčba terapeutickou protilátkou zvanou Herceptin, která cílí na takzvané HER2-pozitivní rakovinné buňky. Látka si v těle najde buňku, která má na povrchu mnoho molekul proteinu HER2, a zabije ji. Na začátku má léčba Herceptinem u pacientek zpravidla velmi dobré účinky. Problém je, že rakovinné buňky se dokážou přizpůsobit prostředí. Takže když se cíleně vyvíjí tlak na buňky, které mají na povrchu velké množství HER2, stane se, že ty s největším množstvím cíleně vymizí a zároveň mohou začít růst buňky, které HER2 na povrchu nemají nebo dokážou protein ze svého povrchu stáhnout a jakoby schovat. Pak je léčba neúčinná a rakovina se velice často vrací. To jsou běžné problémy těchto terapií.

Látka MitoTam tedy funguje jinak?

MitoTam cílí na mitochondrie, tedy jakési „buněčné elektrárny“ zajišťující výrobu energie potřebné pro většinu pochodů v buňce. A zároveň se poměrně selektivně na mitochondrie rakovinových buněk.

Mitochondrie jsou klíčové buněčné organely, tedy něco jako orgány buňky, je to tak?

Ano. Mitochondrie jsou důležité jak pro normální, tak pro rakovinné buňky. Ovšem v rakovinových jsou trochu odlišné, mají jiné vlastnosti, což při léčbě můžeme využít. Z těchto důvodů má naše terapie potenciál působit na širší spektrum subtypů rakoviny prsu, nejen na zmíněný HER2-pozitivní, a také na jiné typy nádorových onemocnění, nikoli pouze na nádory prsu. Zda ovšem budeme testovat účinky MitoTamu na další typy onemocnění, to je otázka pro onkology, kteří první fázi testování připravují. Momentálně máme nejjasnější představu o postupu právě u rakoviny prsu, takže se intenzivně zabýváme jí. **Dá říct, že by se s pomocí této léčby většina druhů rakoviny prsu úplně vyléčila, protože tato terapie neponechá v těle žádné klidové rakovinné buňky?**

Ano, v to doufáme.

Říkala jste, že nádory se dokážou určitě léčbě přizpůsobit, v případě MitoTamu to nehrozí?

S touto variantou je třeba vždy počítat. Nicméně si myslíme, že látka MitoTam v rakovinné buňce poškodí životně důležité procesy natolik, že se z toho buňka nevzpamatuje a umře.

Je rakovina prsu proti jiným rakovinám v něčem specifická?

Ano, ale ne více, než jsou jiné rakoviny specifické ve srovnání s ostatními. Lidé se ptají, kdy už konečně bude lék na rakovinu. „Lék na rakovinu“ bohužel pravděpodobně nebude nikdy, protože to, čemu se říká rakovina, není jedna nemoc. Ani rakovina prsu není jedna nemoc, existuje mnoho typů vzájemně velmi odlišných. Jsou rakoviny prsu, které jsou dědičné, a pokud se vyskytnou v ro-

dině, je vysoká pravděpodobnost, že tímto typem nádoru žena onemocní. Jsou rakoviny závislé na hormonální signalizaci a rakoviny na ní zcela nezávislé. Hormony estrogen a progesteron totiž v rakovinových buňkách podporují růst a množení.

Hledáte tedy takové vlastnosti rakovinových buněk, které by bez ohledu na spouštěč nemoci byly stejné a vy jste je mohli využít při výzkumu?

Ano. Naším cílem je najít vlastnosti společné více typům nádorových onemocnění. Jenže je to ještě složitější, než jsme si mysleli. Při obvyklém postupu léčby se nemocnému pacientovi udělá biopsie – odebere se vzorek nemocné tkáně – a zjistí se, jaký typ rakoviny má. Podle toho se určí vhodná léčba. Jeden vědecký tým v Anglii však realizoval experiment, při němž provedl pacientovi v pokročilém stadiu onemocnění více biopsií z primárního nádoru a zároveň i biopsie z metastáz. Každá biopsie ukázala něco jiného.

Má každý pacient v těle více druhů rakoviny?

Otázka je, co je to „druh rakoviny“. Ale pokud bychom chtěli mluvit o tom, že rakovinné buňky mají různé onkogeny, tak ano, je to možné. Podobných studií je více. Ono se to i nabízí, protože tím, jak nádor roste, jeho buňky se mění. Nevíme ovšem, zda je tomu tak u všech pacientů. Nicméně pokud to tak u pacienta skutečně je, může to být i důvod, proč je začátek léčby úspěšný, ale po pár měsících nebo letech se rakovina vrátí.

Mluvila jste o onkogenech. Geny v buňkách slouží k syntéze bílkovin. Onkogeny tedy vyrábějí bílkoviny specifické pro rakovinné buňky?

Onkogeny jsou geny, které způsobují rakovinné bujení. Vznikají z nich bílkoviny, které dávají buňce nové vlastnosti. Například jí umožňují rychlejší růst nebo zabraňují apoptóze – řízené buněčné smrti –, a buňka se tak stává rakovinnou.

Takže rakovinné buňky mají něco jako superschopnosti? →



Mgr. KATEŘINA ROHLENOVÁ, Ph.D.

● Je součástí týmu Laboratoře molekulární terapie profesora Jiřího Neužila v Biotechnologickém ústavu AV ČR ve výzkumném centru BIOCEV, nyní jako post-doktorandská vědecká pracovnice.

Titul Ph.D. získala v oboru imunologie na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze.

Přednáší na vědeckých konferencích, vedle Česka i v Austrálii nebo ve Švédsku. Půl roku byla na stáži v laboratoři profesora Neužila v Austrálii, absolvovala i další stáže na univerzitách v Německu a Dánsku.

Na podzim se chystá na dlouhodobou zahraniční post-doktorandskou stáž do Belgie.

Žije v Praze, je vdaná.



„Žena, jejíž nádorové buňky nám od roku 1951 ve výzkumu tolik pomáhají a dodnes je používají vědci po celém světě, svou nemoc nepřežila.“

Dalo by se to tak říct. Onkogen je buď zdravý gen, který se ale v buňce přemnoží, a proto změní některé její biologické vlastnosti, nebo je to zmutovaný gen a účinky jsou podobné.

Proč jste začali hledat lék zrovna na rakovinu prsu?

Na rakovině prsu jsme pracovali už dříve, směr byl proto jasný. Laboratoř profesora Neužila dlouhé roky experimentuje s látkami, které jsou cíleny na mitochondrie rakovinných buněk. Tamoxifen byl jako výchozí substance jasnou volbou, protože se prokázalo, že ve vysokých dávkách ovlivňuje mitochondriální dýchací řetěz. Takže jsme ho upravili tak, aby se v nádorové buňce dostal přímo do mitochondrií. Tam zastaví dýchací řetězec, v buňce se přestane tvořit energie a začnou v ní vznikat takzvané reaktivní kyslíkové radikály. Masivní poškození buňky nastartuje apoptózu, což je sebedestrukční program. Buňka „pochopí“, že je natolik poničená, že už nemůže dál fungovat, a v podstatě spáchá řízenou sebevraždu.

MitoTam je primárně určen pro jednu z nejagresivnějších forem

rakoviny prsu. Jaká forma to je? Současné léky na ni nefungují?

Asi nejagresivnější forma je takzvaná triple negativní rakovina, u níž není při léčbě na co cílit, proto se velmi těžko léčí. Působení MitoTamu ovšem není závislé na přítomnosti konkrétního onkogenu nebo například na hormonální signalizaci, a proto je naše látka účinná i na tuto rakovinu prsu. Nejsilnější efekt jsme ale zaznamenali u rakoviny typu HER2-pozitivní, protože ta je víc než ostatní typy rakoviny prsu závislá na buněčném dýchání.

Jakou formou rakoviny prsu trpí ženy nejčastěji?

Zhruba sedmdesát procent pacientek má hormonální typ rakoviny, na kterou je možné použít Tamoxifen nebo další příbuzné preparáty. HER2-pozitivní rakovina je další typ – asi dvacet procent případů. Kromě toho může hormonální rakovina být nebo se stát zároveň HER2-pozitivní. Pokud má pacientka hormonální rakovinu a zároveň HER2-pozitivní, Tamoxifen je neúčinný. MitoTam je ovšem velice účinný i v tomto případě.

Mohou se pacientky do klinické studie přihlásit?

Přes nás to možné není. Zařazování do klinických testů provádí tým kliniků, my s tím v této fázi nemáme žádnou spojitost. Pokud mají pacientky zájem, musejí se obrátit na svého onkologa.

V jaké formě se bude lék podávat, pokud skutečně vznikne?

Pravděpodobně pomocí kapáčky v několika dávkách.

Jak velký je tým, jenž lék vyvíjí?

V publikaci, kterou jsme o naší práci vydali, je uvedeno asi dvacet autorů a na výzkumu se vedle Biotechnologického ústavu podílelo několik dalších pracovišť ve světě. Vše začalo v Austrálii, kde má profesor Neužil laboratoř. Naštěstí jsme nezačínali od nuly, protože pan profesor má s výzkumem substancí cílených na mitochondrie dlouhodobé zkušenosti. Výzkum završený látkou připravenou k preklinickým testům tím pádem trval čtyři roky, což je relativně krátká doba. V týmu máme také dva klíčové spolupracovníky – chemiky. Ti novou látku syntetizovali.

Upravit MitoTam bylo velice složité, protože má asi deset kroků a kolego-
vi Štursovi trvalo déle než rok, než navrhl a ověřil úspěšný postup. Teď se intenzivně pracuje na výrobě malého množství látky. Během testovacích fází se totiž látka musí ve velkém množství uchovávat také pro případnou potřebu dalšího testování a budoucnosti.

Jakou pozici jste měla ve výzkumném týmu vy?

Měla jsem na starosti experimentální výzkum, udělala jsem velkou část experimentů týkajících se molekulární biologie, biochemie a testování na myších. Některé testy jsem vymýšlela. Nebylo ale práce týmu. Žádný výzkum nemůžete dělat o samotě a bez peněz.

Jak jste se dostala do týmu profesora Neužila?

Dostala jsem v něm pracovat už jako studentka při své bakalářské práci,

pak jsem dělala práci magisterskou a na začátku svého doktorátu jsem se už zapojila do výzkumu MitoTamu. Řešila jsem, jakou roli hraje onkogen HER2 u rakovinných kmenových buněk, což jsou klidové buňky v nádoru, které právě standardní terapie většinou není schopna postihnout. Měli jsme poměrně dobrý základ. Když se pak podařilo látku syntetizovat a když jsme ji otestovali a zjistili, že MitoTam všechny rakovinné buňky zabil, byli jsme nadšení.

Bouchli jste šampaňské?

To ne, ale rozhodně jsme měli impuls pokračovat dál a bylo nám jasné, že nás čeká spousta práce.

Nakolik se práce na tak zásadním léku před kolegy tají?

Pokud máte v ruce potenciální lék na rakovinu, musíte mít na něj už od začátku patent. Nemůžete do světa vytrubovat, že máte úžasnou látku

s velkým potenciálem, aniž ji máte patentovanou. Takže než byl podán patent, tajili jsme to.

Pokud se z MitoTamu skutečně stane lék, mohla by ho proplácet pojišťovna?

Naše nová látka nespadá do kategorie biologické léčby, takže v principu ani není důvod předpokládat, že by terapie měla být extrémně nákladná, jako je třeba léčba Herceptinem. Ale opakuji: než, pokud vůbec, se látka ocitne ve fázi, že ji bude moci lékař předepsat jako lék, bude to trvat ještě několik let.

Jiří Drahoš, bývalý předseda

Akademie věd České republiky, uvedl, že doufá, že MitoTam úspěšně projde všemi testy už za pět let.

Za pět let by mohla být hotova druhá fáze klinických testů a do té se už pacienti zařazují. V konečné fázi budeme tak za deset let. Ale je →

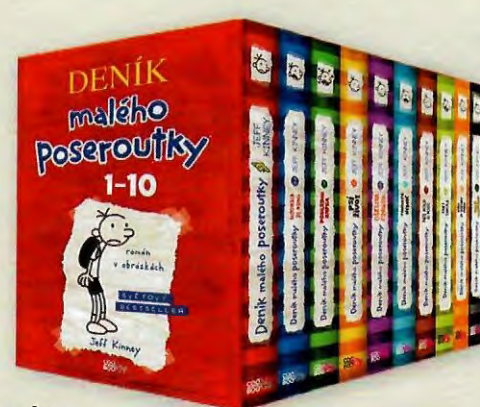
JEDINEČNÁ NABÍDKA PRO TY, KTEŘÍ NEZAPOMNĚLI ČÍST



**Roční předplatné
magazínu INTERVIEW**



**Roční předplatné
časopisu INSTINKT**



**Získejte
deset deníků
malého poseroutky
pohromadě
v hodnotě 1519 Kč!**

ZDARMA

~~1823 Kč~~

Jen za 1090 Kč

Objednávky na 222 994 111
nebo na shop.tyden.cz

možné, že za příznivých okolností lze celý proces urychlit.

Nemůže se stát, že se za deset let chování rakovinných buněk změní?

Ne, to se nejspíše nestane. Rakovina není jako chřipka, jejíž kmeny mutují. Rakovina vzniká v našem těle tak, že se naše vlastní buňka začne nekontrolovatelně dělit. A proto na rakovinu není lék typu antibiotik. Je nesmírně náročné udělat preparát, který odliší rakovinnou buňku od naší vlastní. Ona se liší více či méně, ale pořád je naše.

Stačí jediná buňka ke spuštění celé nemoci, nebo je jich obvykle více?

Stačí jedna.

Jak často se stává, že látka, v níž vědci vidí potenciální lék, neprojde klinickými testy?

Nesmírně často. Představte si to na potravinové pyramidě, kde na vrcholu máte ty, které se mají jíst nejméně. Podobná pyramida existuje pro látky procházející klinickými testy. Nahoře je jedno procento úspěšných. Hlavní překážkou je toxicita, která se zkoumá hned na začátku, ale zároveň se testuje po celou dobu výzkumu. Čím více pacientů je zapojeno do procesu v pozdějších fázích, tím vyšší je šance objevit vzácnější nežádoucí účinky. Ty se sledují od první až do poslední fáze. Pravděpodobnost, že látka bude mít vyšší nežádoucí účinky, než je obecně akceptovatelné, je ohromná.

Jaké nežádoucí účinky nejsou obecně akceptovatelné, pokud jde o boj člověka s nemocí na život a na smrt? Extrémně řečeno, asi musejí být horší než smrt.

Nejsem člověk, který by vám na tohle mohl kompetentně odpovědět. To musejí rozhodnout lékaři, kteří klinické testy provádějí. Já tuto hranici skutečně neznám. Jistě ale víte, jaké drastické nežádoucí účinky může mít chemoterapie: nevolnost, zvracení, únavu, ztrátu vlasů. To všechno se za určitých okolností ještě „toleruje“. A samozřejmě to, co je ještě přijatelné nežádoucí účinek u léčby rakoviny, může být zcela nepříjemné například u léku na ekzém, alergie nebo cukrovku.



MEZI ČTYŘMA OČIMA

S Kateřinou Rohlenovou jsme se sešly v kantýně moderní budovy Biotechnologického institutu ve Vestci u Prahy. Ačkoli by rozhovor o tak vážném tématu, jako je rakovina prsu, nejspíše slušelo jiné, komornější místo, nakonec vystihlo přesně to, jak mladá vědkyně ke zkoumání nádorových buněk přistupuje – s naprostou samozřejmostí a zároveň pokorou. Až by člověk řekl, že si snad ani neuvědomuje nebo nechce připustit, že stojí za něčím možná tak převratným.

Pokud je nádor tvořen v podstatě našimi vlastními buňkami, byt' „nemocnými“, čím nás vlastně zabíjí? Nemůže v těle prostě jen tak zůstat?

Pokud máte na mysli benigní, tedy nezhoubný nádor, který se zapouzdří a neroste, pak ano, teoreticky může v těle zůstat. Maligní nádor ale stále roste. A pokud roste na nějakém orgánu, může zásadně poškozovat jeho činnost. Nádory si navíc k sobě aktivně navádějí cévy, tudíž berou tělu živiny a kyslík. Máte-li nádor například na mozku, ničí jeho růst mozkové funkce a může vést ke smrti. Nejde jednoznačně říct, jak rakovina zabíjí, stejně jako jsme mluvily o tom, že nejde najít „lék na rakovinu“. Cest, jimiž rakovina přivede člověka ke smrti, je stejně, jako je jejích druhů.

Když teď čekáte, jak dopadne klinické testování, nemáte strach,

zda vaše dlouhodobá práce nebyla nakonec zbytečná?

Je to zvláštní moment. Naše část výzkumu byla velice úspěšná, výsledky velmi přesvědčivé a slibné. Nicméně velký otazník visí nad tím, co se bude dít dál. Emocí, která to charakterizuje, je určitě nervozita.

Pokud by se například během kterékoli fáze objevily zásadní nežádoucí účinky u dvou tří pacientů, celý výzkum se zastaví?

Předpokládám, že ano. A takových testů, které zastavily vývoj nového léku, byla už spousta. Z etických důvodů není možné podat látku dalším pacientům. Ale připravujeme další zajímavé substance, které bychom mohli v budoucnu také testovat.

Čemu se věnujete teď, v době čekání na to, jak dopadnou klinické testy?

Rozpracovávám jeden z aspektů základního výzkumu, na nějž jsme přišli v rámci práce s MitoTamem. Před námi už jedna skupina v USA publikovala zjištění, že HER2 je také v mitochondriích rakovinných buněk. My zkoumáme, jaký má HER2 v mitochondriích vliv na bioenergetické vlastnosti buňky. Potřebujeme zjistit mnohem více o tom, jak se mitochondrie rakovinných buněk liší od těch v normálních buňkách. Leccos už víme, ale věda je nikdy nekončící příběh a čím více budeme znát, tím vyšší je naše šance navrhnout léčbu, strategii, která umožní rakovinné buňky cíleně a selektivně zasáhnout.

Vlastně se pouštíte do hledání dalšího léku na rakovinu prsu.

To je právě krása základního výzkumu – základní vědy. Zkoumáte nějaký konkrétní fenomén, který se možná osamoceně může zdát nevýznamný, ale také může vést k odhalení naprosto nové možnosti, jež může ve výsledku vést i k nové léčbě. Ale není to tak, že bychom seděli u stolu a říkali si, jak bychom asi mohli léčit. Abychom vůbec mohli přijít s nějakou strategií, musíme stále posouvat hranice toho, co víme.