

Objev výroby železa byl jedním z milníků vzniku současné civilizace. Železo je ale i důležitým prvkem, který nás udržuje při životě. Dospělý člověk ho má v těle až čtyři gramy, z toho téměř dvě třetiny mu kolují v krvi v podobě hemoglobinu, jenž přenáší kyslík a umožňuje buňkám v celém těle dýchat. A nepostradatelný je i pro buňky nádorové. „Pokud budou mít nádorové buňky železa málo nebo naopak extrémně hodně, nebudou si s tím umět poradit a zemřou,“ popisuje jednu z možných budoucích strategií boje s rakovinou **Mgr. JAROSLAV TRUKSA (41), Ph.D.**, z Biotechnologického ústavu Akademie věd ČR (BIOCEV). Jeho laboratoř se snaží nejen popsat přesnou roli železa při rozvoji rakoviny, ale i pochopit, proč na některé nádorové buňky nezabírají běžně používaná chemoterapeutika. Rozklíčování těchto otázek může znamenat průlom v léčbě onkologických onemocnění.

Nádory jsou závislé na železe



■ **Rezistence neboli odolnost bakterií vůči antibiotikům se vysvětluje nadužíváním těchto léků. Ty patogeny, které léčbu přežijí, pak zůstávají vůči léčbě imunní. Jak je to s odolností na chemoterapeutika, která mají likvidovat buňky nádorové?**

Jakási podobnost s rezistencí na antibiotika tu je. Existují totiž dva základní typy odolnosti na léčbu. V prvním případě buď nádor na chemoterapii nereaguje hned od začátku, anebo, což bývá častější, jde o tzv. získanou rezistenci, kdy léčba zabere, nádor se zmenší, či dokonce zmizí úplně, ale po čase se opět vrátí. Dříve se předpokládalo, že nádor je jednodílná masa buněk, které se chovají všechny stejně. Ukazuje se, že tomu tak není, v nádorech se objevuje speciální typ buněk, které se chovají jinak než zbytek nádoru. Říká se jim rakovinné kmenové buňky a podílejí se na zmíněné rezistenci vůči chemoterapii a také na tvorbě a šíření metastáz.

■ **Mají něco společného s normálními kmenovými buňkami?**

Vlastně ano. Když se člověk například řízne, postarají se naše kmenové buňky o opravu, a podobně i nádorové kmenové buňky umějí opravit nádor. Je jich málo, tvoří jen zhruba jedno procento ze všech nádorových buněk. Průšvih ale je, že jsou velmi přizpůsobivé. A navíc dokážou cestovat, obvykle se objeví na úplně jiném místě, než byl původní nádor. Umějí se

▼ **Dříve měli vědci za to, že nádor je jednodílná masa buněk, které se chovají všechny stejně. Dnes už víme, že se v něm objevují i nádorové kmenové „superbuňky“. Jak vznikají? „Podle jedné teorie jde o zmutovanou kmenovou buňku, která založí nádor,“ vysvětluje vědec.**



přeprogramovat tak, že si vystačí i s velmi malým zdrojem energie. Jsou schopny přežít záření. Léčba bývá navíc většinou cílena na rychle se dělící buňky, jenže tyto se rychle nedělí. I díky tomu léčbě uniká-

„Nádorové ‚superbuňky‘ přežijí i záření.“

jí. Většina buněk, na něž působíte chemoterapeutikem, umírá na apoptózu (*programovaná buněčná smrt, pozn. red.*), to znamená, že buňka dostane signál, aby se

rozpadla, a následně dochází k šetrnému odstranění jejich zbytků. Rakovinné kmenové buňky ale umějí tyto signální dráhy zablokovat a nezemřou.

■ **Jak to dělají?**

Buď jsou schopny aktivovat proteiny, které vypumpují chemoterapeutika ven z buňky, takže se nedostanou, kam mají, nebo léčivo deaktivují. Laicky řečeno ho zmetabolizují tak, aby jim neublížilo, případně změní místo, kam se má léčivo navázat. Tím pádem buňka léčebnému efektu opět unikne.

■ **Jak nádorové kmenové „superbuňky“ vlastně vznikají?**

Podle jedné teorie jde o zmutovanou kmenovou buňku, která založí nádor. Podle té druhé k jejich vzniku dochází právě protinádorovou léčbou, která vyselektuje ty buňky, jež přežijí.

■ **Podle teorie „co tě nezabije, to tě posílí“?**

Dá se to tak říct. Na začátku máme běžnou nádorovou buňku. Jedna z milionu je však chytřejší než ty ostatní, a když na ni působíte chemoterapeutikem či jinou léčbou, je schopná se přeprogramovat a léčbě uniknout. Zajímavé je, že určitý počet kmenových buněk se vždy vyskytuje i u nádorových buněk pěstovaných v tkáňové kultuře, tedy mimo tělo pacienta. Když je odtud odstraní, objeví se znovu. Zdá se tedy, že určitá populace kmenových buněk se drží nádoru jako jakási zásobárna. Což je pro nás špatně. Proto se snažíme zjistit, co je na těchto buňkách tak speciálního a jakým způsobem by se daly zacylit.





Přes nesporný pokrok v diagnostice i léčbě onkologických onemocnění se ukazuje, že řada nádorů si postupně vytváří na léčbu odolnost. Pravděpodobně za to může speciální typ buněk, které se chovají jinak než zbytek nádoru. „Říká se jim rakovinné kmenové buňky a podílejí se na zmíněné rezistenci vůči chemoterapii a také na tvorbě a šíření metastáz,“ popisuje Jaroslav Truksa.

■ Co už o nich víte?

Náš výzkum se soustředí na proteiny, tedy transportéry, které jsou schopny vypumpovávat chemoterapeutika či jiné léčebné látky ven z buňky. Ukazuje se, že kromě toho dokážou tyto proteiny měnit i signalizaci uvnitř nádoru. Doslova oblnou okolní buňky, aby na ně neútočily, ale naopak spolupracovaly, živily je, a ony vesele rostly. Zatím sice nemáme látku, jež by tyto buňky buď přeprogramovala nebo zabila, ale v klinických testech je nyní několik látek, které by tento účinek mohly mít. Je však pravděpodobně, že nepůjde o léky, které vše vyřeší. Pokud se ukáže, že nejsou toxické a pacienti je budou dobře snášet, mohly by se využít v kombinaci s klasickou léčbou. Tím by se léčba zefektivnila, a zároveň by snížila riziko recidivy nádoru.

■ Co s tím vším má společného železo, jehož vlivu na buňky se také věnujete?

Železo potřebují všechny buňky. My jsme zjistili, že kmenové nádorové buňky jsou oproti běžným nádorovým i nenádorovým buňkám na jeho přítomnosti i množství extrémně závislé. Zkrátka potřebují ho opravdu hodně.

■ K čemu?

Potřebují být hodně plastické, a proto si musejí udržovat vyšší hladiny reaktivních kyslíkových radikálů (*velmi reaktivní látky, které za určitých okolností vznikají v organismu z kyslíku a některých jeho sloučenin, nadměrný vznik ale může organismus poškozovat, pozn. red.*). Ty v určitém množství nádorovým kmenovým buňkám pomáhají. Díky nim jsou

totiž schopné mutovat – tedy měnit svůj genom, a tak se dle potřeby přizpůsobovat konkrétním podmínkám. Železo ke vzniku radikálů významně přispívá a je důležité pro metabolismus těchto buněk. Když v pokusu in vitro (*mimo živé tělo, ve zkumavce, pozn. red.*) nalijeme na takovou buňku látku, která železo vyvazuje, buňka odumře. K mnoha procesům a činnostem totiž buňka potřebuje mít dostatek železa. Pokud ho nemá, nefunguje, neroste, odumírá. Bádali jsme tedy nad tím, jak kmenové nádorové buňky zacílit, abychom na ně vyzráli.

„Pro organismus je železo naprosto zásadní prvek.“

■ Sebrat jim železo?

Vlastně ano, ale není to tak jednoduché. Existují sice látky, které dokážou železo vyvázat, říká se jim chelátory, ale problém je zacílení jen na nádorové buňky. Chelátory železa se využívají například pro léčbu hemochromatózy, což je onemocnění, při němž se železo ukládá v organismu. Problém je, že nejde o cílenou léčbu a při dlouhodobém podávání se naruší metabolismus železa v těle pacienta. Experimenty na myších to potvrdily – nádory se sice vyléčily, ale myši dlouhodobě nepřežily. Víme však, že syntéza železa probíhá v mitochondriích (*což jsou jakési energetické jednotky uvnitř buněk, pozn. red.*). Napadlo nás proto zacílit chelátory tam.

Mitochondrie nádorových buněk se totiž chovají jinak než u těch normálních.

■ V čem se liší?

Funkce mitochondrií se do jisté míry dá přirovnat k buněčné elektrárně, jelikož v nich díky procesům buněčného dýchání vzniká energeticky bohatý adenosintrifosfát (*zkratka ATP, pozn. red.*) používaný jako „palivo“ pro průběh jiných reakcí v celé buňce. U rakovinných kmenových buněk mají mitochondrie vyšší mitochondriální membránový potenciál (*je to napětí mezi vnitřkem mitochondrie a jejím mezimembránovým prostorem, pozn. red.*). A my jsme vytvořili látky, které pronikají do mitochondrií právě na základě toho napětí. Dostanou se tam tedy ve větší míře, než by tomu bylo u zdravých buněk, a navíc tak cílíme látku přímo do nádorových buněk. V mitochondriích blokují normální metabolismus železa a buňky ho pak nemají dost. Přitom železo je naprosto zásadní prvek, který potřebuje téměř každý organismus, včetně bakterií. Mimochodem bakterie, když napadnou náš organismus, začnou vylučovat speciální látky, které jsou schopné na sebe železo vázat, aby si zajistily jeho dostatečný přísun.

■ Nedalo by se toho využít?

Zjednodušeně řečeno ano – když máte bakteriální zánět, skutečně se snižuje množství železa v krvi, ale není to jen díky tomu, že by ho bakterie vychytávaly. Jakmile organismus zjistí, že ho napadly bakterie, aktivuje své vlastní mechanismy, kterými zablokuje výdej železa do krevního oběhu. To má na svědomí

Jaroslav Truksa a jeho tým vyvinuli látku, která proniká do mitochondrií nádorových buněk a blokuje tam metabolismus železa, na němž jsou všechny buňky, tedy i ty nádorové, doslova závislé. „Chtěl bych poděkovat Servisní technologické laboratoři BTÚ vedené Ing. Lukášem Wernerem za syntézu našich látek. Bez spolupráce s jejich laboratoří by zůstalo pouze u nápadu,“ uvádí Truksa.



peptid hepcidin, jehož výzkumu jsem se věnoval během pobytu na The Scripps Research Institute v USA (přední světový biomedicínský výzkumný ústav, pozn. red.). Je to velmi zajímavá molekula, která dokáže zablokovat výdej železa z buněk. Ve chvíli, kdy v těle propukne zánět, zvýší se hladina hepcidinu, takže se sníží výdej železa, které bakterie potřebují k tomu, aby mohly růst. Samozřejmě to má ale dopad i na normální buňky. Je tím například ovlivněna produkce červených krvinek. Proto dlouhodobý neléčený zánět může vést k chudokrevnosti (anémii).

■ **Pokud tomu správně rozumím, kdyby nám v těle nekoloval hepcidin, který v době zánětu blokuje uvolnění železa, pak by každá bakteriální infekce probíhala mnohem bouřlivěji a dramatičtěji, je to tak?**

Ano. Ukázalo se to například na studiích provedených v Africe, kde hodně dětí trpí anémií. Vznikla iniciativa doplňovat železo zvláště dětem a těhotným ženám. Bohužel tento dobrý úmysl vedl k mnohonásobně vyššímu výskytu respiračních, střevních a dalších infekcí. Vyšší dávky železa totiž poháněly růst patogenních bakterií v těle. Další zajímavost: Železo ke svému životu potřebuje i parazit, který způsobuje malárii. Zřejmě proto je v afrických zemích rozšířena srpkovitá anémie (anémie neboli chudokrevnost je způsobena nedostatkem železa, u srpkovité anémie mají červené krvinky atypický tvar, který může omezovat průtok krve,

důsledkem toho mohou být poškozené orgány, pozn. red.). Ta je sice nepříjemná, ale jejich nositele chrání právě před malárií, protože paraziti, kteří ji způsobují, jsou na železu také závislí.

„Růst patogenních bakterií pohánějí vyšší dávky železa.“

■ **Znamená to tedy, že přehnaná konzumace železa, například ve formě doplňků stravy, v dobré víře, že prospíváme svému zdraví, by mohla mít pozitivní vliv i na nádorové bujení?**

Není to tak jednoduché, železa musí být tak akorát. Pokud tělo zdravého člověka železo nepotřebuje, pak ho prostě z potravy nevstřebá. Na druhé straně existují choroby spojené s nadměrným hromaděním železa, například hemochromatóza. Lidé s tímto onemocněním mají poškozenou nebo úplně vypnutou funkci zmíněného hepcidinu. Proto se jim nadměrně ukládá železo do tkání. U těchto lidí je statisticky prokázána vyšší frekvence výskytu rakoviny jater a střeva. Pokud náš metabolismus funguje, jak má, obsah železa ve stravě vývoj rakoviny neovlivní. V každém z nás se nějaké ty maligní buňky tvoří, ale zdravý organismus si s nimi poradí sám. Čili vždycky závisí na stavu organismu, a k tomu nějakým způsobem

přispívá i strava. Rizikovými faktory pro vznik, ale i průběh zmíněné hemochromatózy jsou např. nestřídmá konzumace červeného masa a alkoholu. Pokud má tedy člověk nějaký genetický předpoklad, třeba ve smyslu snížené hladiny hepcidinu, a k tomu to ještě přehání s alkoholem nebo červeným masem, propukne u něj onemocnění daleko snáz. A má pak samozřejmě i vyšší riziko vzniku rakoviny.

■ **V éře cílené léčby šité na míru konkrétnímu pacientovi zní strategie boje s rakovinou postavená na odebrání železa až úžasně jednoduše.**

Ano, ale zásadní je zacílit a sebrat železo jen nádorovým buňkám. A o to se náš tým právě snaží. Nicméně existují i studie, které ukazují, že tím, jak jsou rakovinné buňky na železe enormně závislé a snaží se ho vylučovat, mají zároveň i sníženou schopnost železo vylučovat. Další strategie tedy předpokládá, že pokud bychom byli schopni zacílit tyto nádorové buňky a železa do nich vpravit extrémně hodně, nebudou si s tím umět poradit a také zemrou. Čili to jsou dvě různé alternativy, ale obě jsou zatím ve stadiu výzkumu.

■ **Doufat v jeden univerzální lék na rakovinu je prý utopie. Žádný totiž nikdy nezacílí všechny druhy nádorových buněk. Železo ale potřebují všechny rakovinné buňky, nebo se pletu?**

Vím, kam tím míříte. Ano, železo je pro buňky klíčové a potřebují ho skutečně všechny. Proto si myslím, že léčebná me-

Většina onkologicky nemocných pacientů neumírá na primární nádor, ale až na šíření nádoru po těle formou metastáz. I k „cestování“ potřebují buňky železo. „Pokud jim ho sebereme, nemají na migraci dostatek energie,“ tvrdí biolog Truksa.





„Věřím, že myšlenka začít na něco, co je společné a nutné pro každou rakovinnou buňku, může být velmi nadějná. Zatím jsme v preklinické fázi, ale zdá se, že naše idea funguje. Ovšem až v horizontu několika let budeme moci v experimentech pokračovat na vyšších savcích,“ říká Jaroslav Truksa.

toda postavená na jeho zablokování nebo odebrání by mohla mít širokospektré využití. To by byla její výhoda proti jiným metodám léčby, které obvykle fungují na principu blokování nějaké signální dráhy nebo cílí na jeden protein. Což bohužel obvykle vede k tomu, že primární nádor sice vyléčíme, ale najdou se buňky, které zmutují, tuto signální dráhu nebo protein vyřadí z provozu, vznikne rezistence a nádor na další léčbu nereaguje. Buňka ale neumí zmutovat tak, aby železo přestala potřebovat. To je ta zásadní výhoda proti jiným léčbám. Přesto si nemyslím, že bychom připravili látku, která by mohla fungovat univerzálně na všechny typy rakoviny.

■ Proč ne?

Železo můžeme buňce odebrat pomocí nějaké látky, kterou musíme dostat na místo nádoru. A opět se může časem najít nějaká populace rakovinných buněk, které budou schopny třeba pomocí mutace účinkům takového léčiva uniknout. Další otázka je stabilita takové látky v organismu a distribuce do jednotlivých orgánů a tkání. Lék může například dobře fungovat v krevním řečišti, ale jeho efekt může být slabší na solidní nádory a nemusí se vůbec dostat do mozku (*solidní nádory – na rozdíl od nádorů „tekutých“, které kolují v krvi, vytvářejí kus solidní, tedy pevné hmoty, pozn. red.*). To vše jsou velké oříšky k rozlousknutí. Přesto si myslím, že tento způsob léčby může být jednou velmi nadějný, zvláště pak v kombinaci s cílením na další nezbytné procesy rakovinných buněk či na jejich migraci. Dané látky se pak mohou navzájem potencovat (posilovat), což může ve finále

vést i k tomu, že bude zapotřebí daleko méně léčivé látky, buňky nebudou schopny dále růst, zabrání se jejich migraci a zakládání metastáz a podobně. Imunit-

„Jak zatočit s nádory? Sebrat jim železo.“

ní systém organismu získá náskok, díky kterému bude schopný rakovinné buňky zlikvidovat vlastními silami.

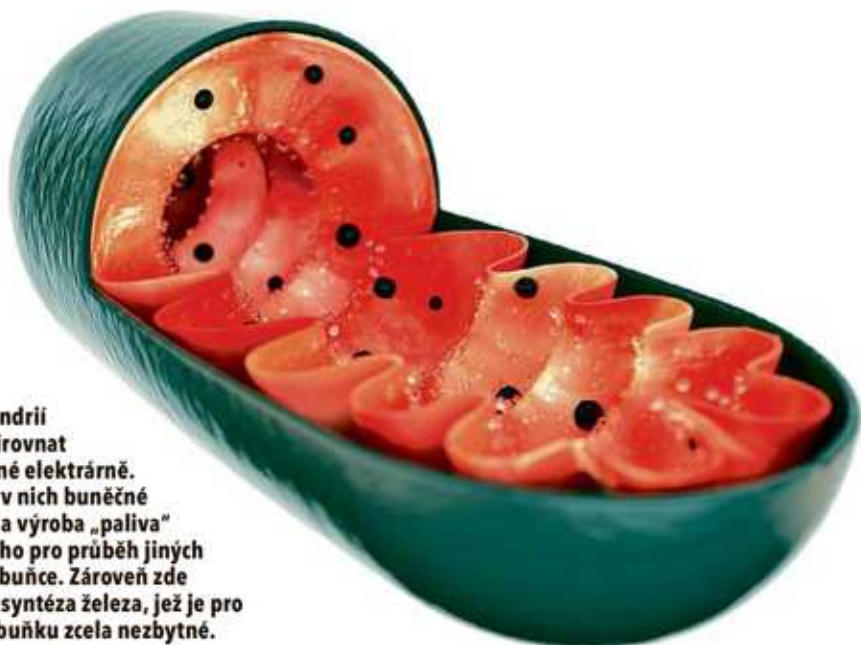
■ **Cestováním nádorů se tady v Biocevu zabývá docent Jan Brábek. Dokonce vyvíjí látky - migrastatika -, které by měly**

zabránit vzniku metastáz. „Opisujete“ od sebe při práci?

On rází teorii, že je důležité zarazit cestování nádorových buněk a vznik metastáz. To je velký krok zcela novým směrem a je úžasné, že se snaží přijít s novou ideou, která by mohla pomoci opravdu velkému počtu pacientů. Většina nemocných totiž nezemře na primární nádor, ale až na šíření nádoru po těle formou metastáz. S jeho týmem samozřejmě spolupracujeme. Využívají ve své laboratoři kolagenové 3D prostředí, díky kterému mohou pozorovat migraci buněk rostoucích jako malé nádorky. Ve 3D prostředí testují i naše látky. A první výsledky vypadají slibně. Zdá se, že tyto látky výrazně snižují schopnost buněk cestovat. I k tomu totiž buňky potřebují železo. Pokud jim ho sebereme, nemají na migraci dostatek energie.

■ **V jednom rozhovoru jste řekl, že i vědci potřebují zpětnou vazbu od veřejnosti. Dostává se vám jí? Mluvíte o své práci?**

Mluvim, už proto, že mě má práce baví. Snažím se lidem, ať už příbuzným v rodině, nebo přátelům, přiblížit, na čem pracuji. Odezva je vždycky velmi pozitivní. Lidé si váží toho, když se někdo snaží přijít s novými možnostmi léčby. Problém dnešní biologie je v tom, že je rozdrobená na mnoho úzkých specializací a každý se zabývá jen tím svým oborem. Chybí nám komplexní pohled, poznání toho,



Funkce mitochondrii se dá přirovnat k buněčné elektrárně. Probíhá v nich buněčné dýchání a výroba „paliva“ důležitého pro průběh jiných reakcí v buňce. Zároveň zde probíhá syntéza železa, jež je pro každou buňku zcela nezbytné.

jak jsou jednotlivá témata propojená... Nicméně i laik může přijít s docela zajímavou ideou, kterou má smysl se zabývat. Například jeden kolega z Portugalska, který se také zabývá mitochondriemi, vydal článek publikovaný v časopise *Oncotarget*. Jako spoluautor pod ním byla podepsaná i jeho dcera, která v té době navštěvovala základní školu. Jednou při snídani se ho totiž zeptala, co vlastně dělá. Vysvětlil jí, že zkoumá rakovinu a mitochondrie a že se snaží přijít na to, jak je zasáhnout, protože jsou pro buňku strašně důležité. Zeptala se ho, jak vlastně mitochondrie vznikly. On na to, že původně šlo o bakterie, které buňky pohltily, a teď v nich fungují jako organely (*drobné mikroskopické útvary uvnitř buněk, které jsou funkční obdobou orgánů u živočichů, pozn. red.*). Nato se dcera zeptala, proč tedy na mitochondrie nepoužije antibiotika, která na bakterie běžně fungují. Když to v laboratoři vyzkoušel, zjistil, že některá antibiotika určitý efekt opravdu mají, a že by dokonce mohly cílit i na rakovinné kmenové buňky.

■ **Řekl jste, že věda je nejkrásnější dobrodružství, protože dopředu nikdy nevíte, jestli výzkum povede k očekávanému**



▲ **Osoba pozorovatele ovlivňuje reakci myši, a tím i získaná data při výzkumu. Například hraje roli, kdo experiment prováděl, zda muž, či žena. Myši totiž mohou vnímat pohlavní rozdíly.**

výsledku. Není to ale i trochu frustrující, nevědět, jestli to, co dělám, bude mít nějaký smysl?

„Mnoho objevů vzniklo díky chybě.“

Samozřejmě, když výzkum nefunguje, jak si vědec přál, frustrující to je. Já si ale myslím, že součástí bádání je i hledání cesty.

To, že se něco nepovede, je odrazový můstek, abyste to začali dělat jinak. A třeba díky tomu přišli s něčím novým. Ostatně mnoho přelomových objevů vzniklo vlastně díky chybě.

■ **Takže i slepá cesta je cesta?**

Rozhodně. Jeden z problémů současné vědy je, že je velmi obtížné publikovat negativní výsledek. Ten totiž nikdo nechce slyšet. Mnohdy se ukáže, že se různí lidé z různých pracovišť opakovaně pokoušejí o něco, co nefunguje, ale nemají šanci se to dozvědět. I negativní informace je proto důležitá. Může vést k tomu, že někdo přijde na to, proč to nešlo. Jako příklad uvedu jednoho vědce, který prováděl desítky let neurobiologický výzkum na myších, ale jeho závěry bohužel nebyly reprodukovatelné (opakovatelné). Až po mnoha letech přišel na to, že je důležité, kdo experiment prováděl, zda muž, či žena. Když přišel muž, vnímali ho hlodavci jako predátora, byli ve stresu a reagovali jinak, než když tam byla žena. Díky tomu se přišlo na to, že myši mohou vnímat pohlavní rozdíly a že osoba pozorovatele ovlivňuje reakci myši a získaná data.

■ **S hlodavci teď pracujete i vy. Jak jste s výzkumem daleko?**

Zatím jsme v preklinické fázi, ale zdá se, že naše idea funguje. Věřím, že myšlenka zacílit na něco, co je společné a nutné pro každou rakovinnou buňku, může být velmi nadějná. Ale až v horizontu několika let budeme moci v experimentech pokračovat na vyšších savcích. Prasata či psi potřebují vyšší dávky, které musíme vyrábět v patřičné kvalitě a čistotě, a na to jsou potřeba čas a peníze.

Silvie Králová



Docent Jan Brábek z ústavu BIOCEV razí teorii, že je důležité zarazit cestování nádorových buněk a vznik metastáz. Jeho tým vyvíjí látky, které by měly buňkám nádoru v migraci buněk po těle zabránit.

