

Pavol Čekan, biochemik

# Slovák, ktorý vyvíja unikátne metódy na boj s rakovinou

PATRÍ K SVETOVEJ ŠPIČKE A V RÁMCI SVOJEJ FIRMY MULTIPLEXDX VYVÍJA UNIKÁTNE METÓDY NA DIAGNOSTIKU RAKOVINY. ROKY STRÁVIL V ZAHRANIČÍ A LEN NEDÁVNO SA VRÁTIL Z USA NA SLOVENSKO. VRAJ DEFINITÍVNE. S PAVLOM ČEKANOM SME SA ROZPRÁVALI O NAJNÁDEJNEJŠÍCH NOVINKÁCH V OBLASTI LIEČBY RAKOVINY. A POROVNÁVALI SITUÁCIU U NÁS A VO SVETE.







Roky ste strávili v špičkovej americkej inštitúcii zameranej na onkológiu. Ako je na tom Slovensko v liečbe rakoviny v porovnaní s najvyspelejšími krajinami?

Zlaté štandardy v diagnostike a liečbe určite máme. Aj u nás majú svoje pobočky farmaceutické firmy a ministerstvo zdravotníctva takisto vie posúdiť, čo je a čo nie je moderná terapia. Vnímam však jeden zásadný problém: nerobíme moderné experimentálne testy na pacientoch.

Čo to znamená?

Keď u nás pacienti nezaberie žiadna zo schválených terapií, povieme len: mrzí nás to, viac pre vás nemáme čo urobiť. Vo svete je však bežné, že pri najťažších prípadoch sa ide do rizika, testujú sa na nich dovtedy neschválené lieky a terapie.

Ale tomu sa zrejme nevenujú radoví onkológovia.

Väčšinou sa tak deje v špeciálnych fakultných nemocniciach, napríklad v USA je na to zameraný Národný onkologický inštitút vo Washingtone. Neexistuje tam bariéra ako u nás. My si však často neuvedomujeme, že mnohé účinné lieky či diagnostické metódy sa vyvinuli práve pri experimentoch na najťažších prípadoch. Bez toho by sa ani imunoterapia nedostala tak ďaleko. Celkovo nám na Slovensku chýba komplexný biomedicínsky výskum. A viac času na pacienta. Na jedného onkológa ich je tu jednoducho príliš veľa. Ale aby som nebol len negatívny, musím podotknúť, že aj na Slovensku máme špičky: patrí k nim napríklad Čestmír Altaner, venujúci sa protirakovinovým kmeňovým bunkám, či Michal Mego, odborník na rakovinu prsníka, alebo Plankova vedecká skupina v Martine zaoberajúca sa molekulárnou onkologiou.

Presne tak, zostaňme pri pozitívnych informáciách. Ktoré novinky v liečbe rakoviny považujete za prelomové?

Je toho viac, no za posledný rok ma zaujali najmä tri veci: druhá generácia imunoterapií, precízna medicína a personalizovaná terapia. Ešte by som pridal najnovšiu štúdiu, ktorá ukázala, že vitamín B pomáha pri prevencii rakoviny kože. Konkrétne jej nonmelanómovej formy, ktorá je veľmi častá. Ďalší príklad na prevenciu proti rakovine je očkovanie proti HPV vírusu (spôsobuje viac než 90 percent rakoviny krčka maternice). Populačná štúdia v Novom Mexiku v USA medzi rokmi 2009 – 2015 ukázala, že pri 75 percentách zaočkovaní u mladých žien sa znížil jej výskyt o takmer polovicu.

Podme si to teda postupne rozobrať. O imunoterapii sa hovorí už dlhšie. v čom presne spočíva jej prevratnosť?

V tom, že k liečbe rakoviny pristupuje úplne inak. Hľadá látky, lieky, metódy, ktoré dokážu naprogramovať imunitný systém tak, aby rakovinový nádor zabil sám. Najobvyklejší postup je veľmi zjednodušený takýto: z ľudského tela sa odoberú takzvané dendritické bunky, zároveň sa odoberú bunky nádoru a pestujú sa spoločne, čím sa dosiahne, že sa dendritické bunky naprogramujú tak, aby zaktivovali imunitu.

A v čom spočíva imunoterapia druhej generácie?

Treba si uvedomiť, že tumor je inteligentný miniorgán. Aby ho imunitný systém nerozpoznal ako čosi cudzorodé, maskuje sa špeciálnymi proteínmi. A druhá generácia imunoterapie spočíva v tom, že dokáže tumor demaskovať cez inhibíciu tých maskovacích proteínov, vďaka čomu sa aktivizuje imunitný systém. Najväčšou novinkou v tomto smere je liečivo Keytruda, ktoré úspešne zabíja ťažko liečiteľnú rakovinu pľúc. Ďalšia novinka v imunoterapiách je CAR-T imunoterapia nazvaná Kymriah, založená na in vitro reprogramovaní imunitných T - buniek pacienta pomerne zložitou génomou terapiou.

Pri akom type rakoviny pomáha Kymriah?

Je určený na liečbu leukémie, pri pevných tumoroch nefunguje. Až 83 percent pacientov, ktorí nereagujú na inú liečbu v rámci leukémie, zareagovali práve na toto. A to je naozaj veľmi vysoké číslo.

A imunoterapia ako taká sa dá použiť pri všetkých druhoch rakoviny?

Žiaľ, nie. Funguje iba pri približne štvrtine typov. Zväčša pri melanómoch, ale aj pri rakovine pľúc či rakovine močového mechúra. V skratke sa dá povedať, že funguje pri všetkých typoch rakovín, ktoré sú takzvané hypermutované.

To znamená čo?

Každý typ rakoviny vznikne kvôli nejakej mutácii alebo chybe v DNA. Keď sa

delí bunka alebo keď sa tvorí kópia pre ďalšiu bunku, môže nastať chyba, ktorá spôsobí, že sa z nej stane rakovinová bunka. A hypermutované druhy rakovín sú tie, ktoré nemajú len jednu, ale mnoho – tisíce – mutácií.

Preto sú asi aj odolnejšie pred iným typom liečby.

Presne tak. Sú úplne najodolnejšie. Ide najmä o tie typy rakovín, ktoré vznikajú fajčením alebo pod vplyvom ÚV žiarenia. Ďalší limit imunoterapie spočíva v tom, že sa podáva len ľuďom, u ktorých zlyháva iná liečba. Keď už nemajú čo stratiť.

Prečo? Z finančných dôvodov?

Áno, tieto terapie sú veľmi drahé, šplhajú sa do státisícov eur na pacienta, ale aj preto, že imunoterapia má dosť veľa vedľajších účinkov. Riziko spočíva hlavne v tom, že keď sa imunita naprogramuje tak, aby zabíjala rakovinové bunky, môže sa stať, že sa zblázni a začne zabíjať aj tie normálne. A môže tým spôsobiť vážne autoimúnne ochorenia typu skleróza multiplex alebo iné encefalomyelitídy. Ale podľa mňa sa budú imunoterapie stále zlepšovať. Inak, aj v našich končinách sa v tomto smere deje prestížny výskum. Napríklad v rámci českej firmy Sotio, do ktorej investoval miliardár Petr Kellner.

Za druhý prelom považujete precíznu medicínu. Tá spočíva v čom?

V prvom rade v cielenej terapii. Treba si uvedomiť, že napríklad nie každá rakovina pľúc je rovnaká. Inými slovami, v rámci tejto choroby existuje najmenej pätnásť mutácií a je teda dôležité zistiť, o aký subtyp rakoviny ide, aby sa na jej liečbu mohol použiť ten najúčinnjší liek. Ďalej je dôležité, aby sa liek dostal priamo k tumoru a neovplyvnil nič naoko-

“ Vo svete je bežné, že pri najťažších prípadoch rakoviny sa ide do rizika, testujú sa na nich dovtedy neschválené lieky a terapie.

lo. Alebo napríklad rakovina hrubého čreva, s ktorou máme na Slovensku obrovský problém. Vďaka precíznej medicíne sa napríklad zistilo, že je veľký rozdiel v tom, či je nádor na pravej alebo na ľavej strane. V druhom prípade je prežitie trikrát dlhšie a oveľa lepšie na ňu zaberá aj takzvaná adjuvantná liečba Folfox v kombinácii s cieľovou chemoterapiou. Aby som však nehovoril len o liekoch, pod precíznou liečbu patrí aj takzvané protónová liečba, teda cieľná rádioterapia.

**Ako precízna medicína zvyšuje šancu na prežitie?**

Dám jeden príklad za všetky. Keď sa objavila fúzia dvoch génov, ktorá je spúšťačom chronickej myeloidnej leukémie (CML), tak sa vyvinul liek imatinib a terapia, ktorá ho využíva, zlepšila celkové prežitie pacientov s CML po piatich rokoch z tridsaťjeden percent na deväťdesiat.

**Môžeme raz takto úspešne liečiť všetky typy rakovín?**

Tu treba povedať, že ani odborníci si nie sú istí, či všetky typy rakovín vôbec poznáme. Sú rakoviny, ktoré sa naozaj ťažko diagnostikujú, lebo nám chýba správny biomarker. A nemáme na ne lieky. Napríklad sarkómy, teda nádory mäkkých tkanív, tuku alebo svalov. No, prirodzene, cieľom najnovších terapií i diagnostiky sú najčastejšie typy rakoviny – kože, prsníka, prostaty, pľúc či pankreasu. A pri nich precízna medicína dokáže pomôcť. Najprebádanejšia rakovina v súčasnosti je rakovina prsníka a liečba, ktorá na ňu bola vyvinutá, udáva v mnohom smer. Na tretinu prípadov totiž zaberá hormonálna liečba monoklonálnou protilátkou, herceptínom. Vďaka tomu je jasné, že má zmysel pátrať po protilátkach aj pri iných druhoch rakovín. Precízna medicína má veľkú budúcnosť.

**Ako tretiu novinku ste spomenuli personalizovanú terapiu.**

Personalizovaná terapia je založená na tom, že u každého pacienta rakovina prebieha inak, aj telo inak reaguje na liečbu. Postupuje sa pri nej tak, že sa z tela pacienta odoberú rako-

vinové bunky a vypestujú sa z nich takzvané organoidy, na ktorých sa testujú stovky liekov. Ten, ktorý je najúspešnejší, sa podá priamo pacientovi.

**To znie ako úplne dokonalá metóda.**

Žiaľ, aj ona má určité nedostatky a nepresnosti. Problém je v tom, že nádor je veľmi heterogénny, pozostáva z rôznorodých typov buniek. Keď bunky pestujete mimo tela, môže sa stať, že po rozdelení stratia svoju originalitu, stanú sa z nich iné typy buniek. To znamená, že vypestované organoidy nemusia stopercentne napodobňovať tumor. A tak liek, ktorý zabil organoid, nemusí rovnako efektívne zabiť aj nádor v tele pacienta. Ale ako nápad je to geniálne a v súčasnosti už na tom viacero firiem intenzívne pracuje.

**Testovanie liekov na organoidoch teda ešte nie je bežná prax? Zatiaľ sa tak ľudia neliečia?**

V experimentálnych podmienkach áno, ale bežne v praxi ešte nie. V prípade nových moderných terapií by som ešte »

## Pavol Čekan

Špičkový vedec, ktorý sa po 20 rokoch vrátil na Slovensko. Pôsobil na Islande a v USA. Založil firmu MultiplexDX, zameranú na vývoj molekulárnych diagnostik a prognostik nádorov. Študoval chémiu a biochémiu na University of Iceland a University of Washington. Od roku 2013 pôsobil v laboratóriu bunkovej a molekulovej biológie, ktoré patrí pod Národné inštitúty zdravia a Národný inštitút rakoviny v USA.

**PAVOL ČEKAN**  
sa definitívne vrátil na Slovensko len pred pár rokmi. A chce zostať.



spomenul dve prevratné novinky, o ktorých ste už možno aj počuli. V Kanade pred dvomi rokmi prvý raz vyliečili rakovinu – konkrétne rakovinu pľúc – pomocou vírusov. Použili dva: takzvaný vírus marabu – z brazílskych mušiek, a ten druhý bol v podstate chrípkový. Oba vírusy sú programované na to, aby stimulovali imunitný systém, ide teda o druh imunoterapie. Ale čo je na tom pekné, vírus maraba navyše sám osebe zabíja rakovinové bunky. Replikuje sa v nej a zničí ho.

Ako mohli vedci na čosi takéto vôbec prísť?

Podľa mňa sa na to jednoducho prichádza prostredníctvom testov bunkových kultúr. Na nich možno testovať čokoľvek. Ešte musím spomenúť druhú horúcu novinku: terapiu živými bunkami. To je zaujímavá vec, navyše funguje na nádor mozgu, s ktorým je inak veľký problém, keďže liek nedokáže prejsť cez mozgovomiechovú membránu a po nejakom čase je neaktívny.

O čo ide?

Na Harvarde v roku 2014 skupina vedcov objavila, že pri použití kmeňových buniek špeciálneho typu – takzvaných mezenchymálnych – do nich vedia nejakým spôsobom zabaliť toxín, ktorý sa pomocou kmeňových buniek dostane priamo k mozgovému tumoru a je stále v aktívnom stave. A videli, že tieto toxíny dokážu zabíjať nádory v myšiach. Zatiaľ je to len v testovaní, ale otvorili tým úplne nové pole. Aj spomínaný Čestmír Altaner sa zaoberá terapiami kmeňovými bunkami. Rok nato, čo ukázali túto štúdiu laboratória z Harvardu, on prišiel s inou štúdiou. Tiež vedel geneticky reprogramovať kmeňové bunky, tiež testoval na zvieracom modeli, či sú schopné nájsť tumor a dostať do nich chemoterapeutický liek, a tiež videl veľké zmeny. Ešte jedného vedca máme na liečbu kmeňovými bunkami: Jána Rosochu z Košíc. Aj v Malackách funguje taký zaujímavý malý americký startup, volá sa Blue Horizon, ktorý vo svojej nemocnici sprostredkúva liečbu kmeňovými bunkami.

V súčasnosti je najväčším strašiacom rakovina pankreasu, ktorá viac ako iné druhy onkologických ochorení obracia pozornosť na význam diagnostiky. Nádor na pankrease totiž väčšinou dokážu lekári odhaliť až v poslednom štádiu. Presne tak. Práve diagnostika však zostáva na mnohých úrovniach nevyriešená. Prvým problémom je, že nie je včasná. To sa týka predovšetkým pankreasu, ktorý sa nachádza hlboko v brušnej dutine a jeho prvé príznaky nedokážeme zachytiť. Druhým problémom je, že nemáme dokonalé technológie na to, aby sme zistili presný molekulárny profil rakoviny – inými slovami, presne ktoré mutácie sú budičmi a ktoré biomarkery sú presné a precízne identifikátory danej rakoviny. A tretím problémom je, že diagnostika by mala byť aj kvantitatívna, aby dokázala spolupracovať s terapiou. Inými slovami: keď sa kvantifikuje biomarker, malo by to vyústiť aj do informácie, koľko dávok chemoterapie človeku dáme. Tri, šesť, dvanásť?

Navyše, nechodíme na preventívne prehliadky.

To sa týka len toho prvého problému – včasnej diagnostiky. Tie zvyšné sú skôr technologického charakteru.

Ale aj tá prvá je čiastočne technologického charakteru. Lebo aj keby človek prišiel dostatočne skoro, aj tak mu lekári rakovinu pankreasu neodhalia, nie? Odhalia, ale musia pri diagnostike využiť najväčšie novinky.

To sú aké?

Tvrdí sa, že biomarkery na rakovinu pankreasu sa nachádzajú aj v krvi. Žiaľ, sú dosť nepresné, preto sa táto metóda tak často nepoužíva. Ale existujú aj genetické testy. Je známe, že keď má človek BRCA2 mutáciu, má silnú predispozíciu práve aj na rakovinu pankreasu. Ďalšou šancou je urobiť z takzvaného pankreatického džúsu pri endoskopickej operácii genetikú analýzu. Ak je tam určitá mutácia, je zrejme, že pôjde o rakovinu pankreasu.

Ale žiadna z týchto diagnóz sa zrejme nemôže robiť v rámci preventívneho vyšetrenia.

Nie, ale je tu nádej, že takúto diagnostiku budeme čoskoro mať, keďže sa práve teraz vyvíja nová neinvazívna diagnostika z krvi, ktorá sa bude dať využiť nielen na pankreas. V rámci včasnej diagnostiky existuje aj novinka v podobe takzvanej detekcie cirkulujúcich tumorových DNA v krvi. Aj nádorové bunky totiž odumierajú, a tým, že sa dostávajú do krvi, vieme odhaliť ich DNA. Tým, že vieme

o niektorých mutáciách špecifických pre danú rakovinu, tak toto je jeden z možných spôsobov, by sme mohli z krvi včasne zistiť, o aký druh rakoviny môže ísť. Zisťuje sa to už napríklad pri rakovine pľúc.

Liečba ktorého typu rakoviny – okrem spomínaných – dosiahla v poslednom čase najväčší pokrok?

Myslím si, že v blízkej budúcnosti veľký pokrok dosiahneme práve v liečbe rakoviny pankreasu. Už niekoľko pacientov, ktorí si prešli onkologickou liečbou a majú genetickú predispozíciu pre recidívu tejto rakoviny, testujú na sebe GVAX imunoterapeutickú vakcínu, ktorá má radikálne znížiť šancu, aby sa rakovina pankreasu vrátila. Zatiaľ sú výsledky super. Za posledné štyri roky testovania vakcíny sa u žiadneho z testovacích pacientov nediagnostikovala recidíva.

Ako sa vlastne mení doba prežitia pri rakovine?

V 50. – 60. rokoch minulého storočia iba jeden z troch ľudí v priemere prežil rakovinu po piatich rokoch. Dnes sú to už dvaja z troch. Liečba pokročila nesmierne.

A čo očakávate, že sa zmení o dvadsať či tridsať rokov?

V súčasnosti sú veľký problém recidívy rakoviny. Myslím si, že práve tie nebudú v budúcnosti až také bežné.

A čo diagnostika? Čo si sľubujete od nej?

Dúfam, že práve v nasledujúcich rokoch sa zameria výskum rakoviny na vývoj moderných, precíznych a personalizovaných diagnostických technológií. Bez nich nikdy nedospejeme k efektívnej a úspešnej liečbe rakoviny. Rád by som sa dožil dní, keď rakovina prestane byť strašiacom a budeme ju môcť brať za bežnú liečiteľnú chorobu, ktorá neovplyvní kvalitu nášho života. ■

“ Myslím si, že v blízkej budúcnosti veľký pokrok dosiahneme práve v liečbe rakoviny pankreasu, ktorá je dnes najväčší strašiac.





**MULTIPLEXDX** sa už dnes radí k špičkovým inovatívnym firmám.

## Posadnutý diagnostikou

AKO VYSOKOŠKOLÁK SI KLÁDOL OTÁZKU, PREČO TÚ ISTÚ RAKOVINU JEDEN PREŽIJE A DRUHÝ NIE. DNES UŽ VIE, ŽE RAKOVINY SA OD SEBA LÍŠIA A KLÚČOM JE DIAGNOSTIKA. PRESNE TEJ PAVOL ČEKAN ZASVÄTIL ŽIVOT.

V yštudoval biochémiu na Islande, neskôr pôsobil na Rockefellerovej univerzite a Národnom onkologickom inštitúte v USA. Napokon sa rozhodol založiť vlastnú firmu na vývoj technológií v biomedicíne – MultiplexDX. Dobrých pár mesiacov ju už Pavol Čekan riadi zo Slovenska, kde plánuje ostať natrvalo.

„Chceme priniesť na trh spoľahlivý, presný, kvantitatívny, multiplexný, ľahko prístupný a lacný diagnostický test na rakovinu, ktorý dokáže presne identifikovať a kvantifikovať rakovinové markery v ľudských tkanivách a krvi. Spájame v ňom vizualizačnú metódu nazývanú kvantitatívna RNA fluorescenčná in situ hybridizácia a kvantitatívne RNA sekvenovanie, aby sme prišli na konkrétny ‚čiarový kód‘ každej rakoviny, ktorý určí špecifickú, personalizovanú liečbu, ale aj to, ako dlho by liečba mala trvať,“ vysvetľuje.

Rakovina, rovnako ako každá z jej obetí, je totiž jedinečná. Veda dnes už vie, že má mnoho genomických zmien a mutácií, ale jej pacienti sú stále liečení rovnako – dostávajú sa do bludného kruhu diagnóza-liečba-monitorovanie, ktorý sa často končí smrteľnou recidívou. Pre tento prístup vyhrá nad rakovinou iba päťdesiat percent diagnostikovaných pacientov. A práve to by Pavol Čekan rád dopomohol zmeniť.

V roku 2016 MultiplexDX vyhrala StartUp Awards na Slovensku a za inovatívny diagnostický nápad získali ocenenie The 2017 New Europe 100 Challengers a zaradenie medzi 100 najinovatívnejších firiem na Slovensku.



**MANŽELKA MARÍNA** so synmi Ivanom, Nikolaiom a Alexom vo Washingtone D.C.



**TALENT NA BIOMEDICÍNSKU TECHNIKU** ho nasmeroval do súkromnej sféry.