

Proteinový komplex může být klíčem k pochopení růstu melanomu

19.6.2026 - | Grantová agentura České republiky

Zhoubný kožní melanom je jednou z nejagresivnějších onkologických diagnóz - jen v Česku si ji každoročně vyslechne kolem 2500 pacientů. Jeho výzkumu se i za podpory Grantové agentury České republiky dlouhodobě věnuje Mgr. Stjepan Uldrijan, CSc. z Biologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Po několika letech testování mohl se svým týmem konečně zveřejnit studii popisující význam proteinového komplexu eIF4F v nádorových buňkách, a to, jakým způsobem ovlivňuje signální dráhu ERK, tedy proces, který řídí jejich růst a dělení. Publikoval ji jeden z nejcitovanějších vědeckých žurnálů, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, což jen dokládá, jak zásadním přínosem pro budoucí vývoj léčiv může práce brněnských vědců být.

Ve svém výzkumu jste se věnovali proteinovému komplexu eIF4F v kožních melanomech. Souvislost mezi ním a růstem nádorových buněk byla popsána už před lety. Na co přesně jste se tedy nově zaměřili?

Vědělo se o tom, že eIF4F se nějak podílí na rezistenci melanomových buněk vůči léčbě, ale ten mechanismus úplně jasný nebyl. A protože současná léčba cílí na signální dráhu ERK, která je důležitá pro dělení nádorových buněk, zaměřili jsme se právě na ni. Zjistili jsme, že aktivita této dráhy se výrazně mění, když komplex eIF4F nefunguje. Jinými slovy: aktivita eIF4F je nezbytná k tomu, aby se správně nastavila aktivita signální dráhy ERK, která pohání dělení nádorových buněk. Naše zjištění tak je nadstavbou k dosavadním znalostem o regulaci signální dráhy v melanomu, ale zdá se, že docela důležitou. (*usměje se*)

Jak funguje signální dráha ERK u normálních buněk a jak se proměňuje u těch nádorových?

Normální buňky mají aktivitu dráhy ERK nízkou a teprve až dostanou signál ve formě tzv. růstového faktoru, tak tu dráhu „zapnou“ a můžou se rozdělit. Nádorová buňka má však v dráze mutace, které ji aktivují hodně - třeba stonásobně oproti normálním buňkám - takže pak stále rostou bez ohledu na tyto růstové faktory. Dlouho se mělo za to, že čím je dráha aktivnější, tím víc se budou nádorové buňky dělit. Náš výzkum ale ukazuje, že to tak úplně neplatí, že to je, jak se říká česky, „vocaď pocad“. Když je dráha moc nízká, tak nádor neroste, a naopak, když je moc vysoká - jako u zmutovaných buněk - a zároveň jí chybí brzda v podobě eIF4F, tak její aktivita vystřelí o mnoho řádů výš.

Je správný předpoklad, že když se naučíme regulovat eIF4F, budeme moct regulovat i aktivitu signální dráhy?

Ukazujeme, že to možné je. Nám jde primárně o to, aby nádorové buňky nerostly. Tedy o to najít látku, která bude fungovat jako léčivo tím, že bude v nádorových buňkách cílit na eIF4F, zablokuje jeho aktivitu, což naruší regulaci signální dráhy, aby to nádorovým buňkám vadilo do té míry, že umřou. Ale eIF4F má v buňkách význam i pro jiné procesy důležité pro přežití, takže je otázka, zda vůbec můžeme dosáhnout jeho zablokování v nádorových buňkách bez toho, aby to vadilo normálním buňkám.

V rámci svého výzkumu už jste se ale o jeho blokaci pokoušeli, že?

Používali jsme některé sloučeniny známé tím, že na něj cílí. Některé z nich vykazují protinádorovou aktivitu v podmínkách *in vitro*, některé se jeví, že by mohly nádorové buňky zabíjet dokonce *in vivo*. Ale vzhledem k tomu, že žádné schválené léčivo, které by cílilo na eIF4F, neexistuje, tak se zatím nedá říct, že tohle je ta cesta, jak pacienty léčit. Nevíme například, jestli by se neprojevyly nějaké vedlejší účinky. Ukazujeme však novou biologii a regulaci, která je pro nádorové buňky zásadní, a o které se dosud nevědělo. A je otázka, zda se podaří nějaké léčivo, které by toho využilo, najít. Na světě jsou týmy, které se hledáním inhibitorů eIF4F zabývají, i my sami se snažíme. (*usměje se*)

Proč vůbec nadměrné zaktivnění signální dráhy ERK nádorovým buňkám tolik vadí?

To nevíme. Ta dráha má mnoho cílů a jde o téma k dalšímu prozkoumání...

Jestliže přílišná aktivace vede ke smrti nádorových buněk, lze naopak předpokládat efekt úplného utlumení této dráhy?

To právě dělají stávající léčiva, která dráhu zablokují. Problém je však v tom, že v nějakém okamžiku se vyvine rezistence a ty léky přestanou fungovat. Nádor se pak vrací. A nám teď zbývá už jen druhá cesta, tu aktivitu extrémně zvýšit. Vše totiž nasvědčuje tomu, že jednotícím prvkem toho všeho je zvýšená aktivita eIF4F. Proto jsme ho zkoumali. Protože bylo ukázáno, že eIF4F se nějakým způsobem podílí na vzniku této rezistence.

Zničení buněk prostřednictvím nadměrné aktivace jejich signální dráhy by tak mohlo posloužit jako podpora stávajících terapií? Čili, nádorové buňky by se nejdříve utlumily, a pak zabily?

Ono se má za to, že kdyby se inhiboval eIF4F, tak by se při použití stávajících léků rezistence vůbec nemusela vyvinout. Komplex eIF4F totiž dává buňkám nějakou šanci té léčbě uniknout. Jeho blokací bychom ale mohli docílit toho, že buňky, které by byly jinak rezistentní, by vůbec nepřežily. Pacient by se tak vyléčil. Toto už bylo prokázáno *in vitro*.

Konkrétně jste se zabývali genovými mutacemi BRAF a NRAS, které v případě melanomů patří k těm vůbec nejrozšířenějším. Lze zobecnit, jak velký segment melanomů váš výzkum zasahuje?

Mutace BRAF se vyskytuje asi u 50 % melanomů, NRAS zhruba u 30 %. Kdybychom se podívali například do Irska, tak tam je NRAS zastoupena 60 až 70 %, a menšinově BRAF. Ty další mechanismy vedoucí ke vzniku onemocnění už jsou statisticky relativně málo významné, takže se dá říct, že náš výzkum pokrývá velkou většinu melanomů. A to ještě nevíme, jestli třeba regulace dráhy ERK není důležitá třeba i u jiných typů nádorů. Respektive, dá se to očekávat, a naše výsledky naznačují, že těch typů nádorů, které kontrolují dráhu ERK stejným nebo podobným mechanismem, je celá řada. Kolik a jaké, tím se chceme do budoucna ještě zabývat.

Kudy by se měl výzkum v tomto směru dál ubírat? Když jsme se bavili dva roky nazpět, zmiňoval jste, že ve Spojených státech už jedna firma postoupila ke klinickému testování látky, která by eIF4F ovlivňovala...

No, tak ta firma před necelým půl rokem zkrachovala. Bohužel jí nevyšlo klinické testování. Ovšem nikoliv léku proti eIF4F, ale léku proti kináze MNK, o němž se mělo za to, že by mohl pomáhat pacientům s karcinomem plic. Ale nezafungovalo to, utratili asi 300 milionů dolarů, a k dalšímu prokazování účinku inhibitoru eIF4F se zatím nedostali a možná ani nedostanou. Na ty testované molekuly existují nějaké patenty, které někomu patří a ten někdo se bude rozmyšlet, jestli se mu

vyplatí výzkum dál financovat a jestli se to vůbec podaří. Z mého pohledu to význam má, ale jde vždy o zvážení šance, zda se danou sloučeninu podaří přeměnit na lék.

Čili když se vrátím k dotazu, kudy by se měl váš výzkum dál ubírat, kdo by se od něho mohl odrazit...

Myslím, že naše výsledky podporují význam komplexu eIF4F, minimálně v maligním melanomu. Tím pádem by mohly třeba motivovat farmaceutické firmy, aby tomu věnovaly víc pozornosti.

Před dvěma roky jsme se bavili o vašem projektu buněčného systému pro efektivní screening knihoven chemických sloučenin, který měl pomoci s identifikací právě nových léčiv cílících na důležité proteiny v nádorové buňce. Jak jsou tyto dva výzkumy provázané?

Významně. Aktuální článek stál několik let právě kvůli tomu, než se dostaneme dostatečně daleko s testováním. A teď, když už máme otestovanou velkou chemickou knihovnu, a máme kandidátní molekuly, můžeme pustit do světa, jak by se díky našemu objevu mohly inhibitory eIF4F snadno identifikovat.

V souvislosti s dnes všudypřítomnou umělou inteligencí se hovoří o tom, jak by mohla pomáhat právě ve farmaceutickém průmyslu s identifikací vhodných molekul. Využíváte nějak AI i ve vašem výzkumu?

Já sám ne, protože já nejsem chemik a s designem molekul nemám moc zkušenosti. Ale je dost dobře možné, že v nějaké fázi se ve spolupráci s chemiky, kteří umí moderní nástroje designu léčiv využívat, budeme snažit vylepšit molekuly, které jsme identifikovali jako potenciální kandidáty na léky cílící na eIF4F. Protože v existujících knihovnách je jen omezené množství molekul a pokud by se dala nějak namodelovat varianta, která by do cílové molekuly - v našem případě eIF4F - zapadala lépe než námi při testování objevená molekula, tak má pak smysl si ji nechat nasyntetizovat a dál s ní pracovat. Ale tohle konkrétně my neděláme a ani neumíme. Na to jsou na fakultě a na univerzitě jiní odborníci.

<https://gacr.cz/proteinovy-komplex-muze-byt-klicem-k-pochopeni-rustu-melanomu>