

# George Coukos

## Chrám translačního výzkumu

SIMON CROMPTON

**Švýcarsko touží po onkologickém centru, které bude nabízet „příležitosti, integraci a inovace“ a bude se plně zaměřovat na vše podstatné, co může pacientům přinést prospěch. George Coukos je muž pověřený úlohou představu uskutečnit.**

**D**o patnácti let, říká George Coukos, budou pokroky v imunoterapii znamenat možný nárůst úspěšnosti léčby onkologických onemocnění z 50 % na 75 %. „Jsem v tomto směru velmi optimistický;“ tvrdí nedávno jmenovaný ředitel onkologického oddělení na Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ve švýcarském městě Lausanne.

Komunita onkologů však na podobné nadějně předpovědi hledí s jistou dávkou opatrnosti. Vyvolávají celou řadu otázek. Je skvělé mít perspektivní výzkum, neděláme si však příliš velké naděje? Jakým způsobem zajistíme aplikaci výsledků základního výzkumu do klinické praxe? Jak dosáhneme širokého rozšíření inovací a zajistíme, aby byly cenově dostupné a napodobitelné? S falešnými nadějemi jsme se setkali již dříve, zvláště na poli imunoterapie.

Coukos, přední světový odborník na onkologickou imunologii a karcinom ovaria, si je všech zmíněných problémů dobře vědom. Ostatně, právě tyto otázky jsou centrální součástí úlohy, pro jejíž řešení byl do Lausanne vybrán – vytvořit komplexní onkologic-

ké centrum pro celé Švýcarsko, provádějící výzkum s reálným výhledem na dopady do klinické praxe. Coukosovo řešení je založeno na jednoduchém principu: dát lidi dohromady.

Coukos má zkušenosti s budováním inovativních translačních výzkumných programů v rámci klinických zařízení. Jeden takový program vybudoval na University of Pennsylvania, kde strávil dvaadvacet let prací v Penn Ovarian Cancer Research Center, jež také po sedm let řídil. Ředitelem v Lausanne a správcem mnohamilionového rozpočtu se stal v červenci 2012 a bezodkladně sestavil tým velmi nadaných vědců z celého světa. Měli by mu pomáhat uvést do praxe společně sdílenou vizi, finančně podporovanou nemocnicemi, univerzitami, nevládními organizacemi, švýcarskou vládou a dobročinnými subjekty: vybudování centra globálního významu na břehu Ženevského jezera.

Švýcarské onkologické centrum, společný projekt výzkumných onkologických týmů z CHUV, University of Lausanne (UNIL), Ludwig Cancer Research, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL)





JASON HARRIS

a dalších z okolí Ženevy, je nyní realitou. Vychází z Coukosových představ, jak dát věci do pohybu: maximalizovat přístup, přimět lidi ke spolupráci, kombinovat data. Tento velký onkologický projekt může s pomocí vlády a jejích institucionálních závazků nabídnout reálnou protilátku vůči „uzavřené kultuře“, která zpomalovala postup inovací na poli klinické onkologie po celá desetiletí. Mohl by se tak stát modelovým příkladem pro celý svět.

Na vytvoření partnerských vztahů Coukos úzce spolupracoval s Dougem Hanahanem, jenž vede onkologický výzkumný institut ISREC na EPFL. „Naším cílem je vytvoření pulsujícího prostředí, které dává prostor rozsáhlé komunikaci a otevírá přístup: přístup pacientů k inovacím, výzkumných pracovníků ke klinickým postupům, vědců z oblasti biologických věd k nejnovějším technologiím a přístrojům. Chceme dospět k úplné integraci práce inženýrů, klinických lékařů a přírodovědců. Naše principy jsou příležitost, inovace a integrace.“

Pozoruhodné je, že tyto principy nabudou v Lausanne skutečnou fyzickou podobu. Hovořím s Georgem Coukosem v onkologickém administrativním křídle, které je silnicí oddělené od masivní budovy CHUV. Přímo za námi takřka pociťuji přítomnost honosné, zatím ještě nestojící budovy translačního onkologického výzkumného střediska.

Onkologické středisko Agora (z řeckého slova „agora“, označujícího místo shromažďování obyvatel obce [polis] ve starověkém Řecku), široký oblouk ze skla a oceli usazený v zalesněných svazích obklopujících CHUV a shlížející na Lausanne a Ženevské jezero, propojí základní výzkum s klinickou praxí. Coukos tvrdí, že bude představovat „chrám skutečného translačního výzkumu“, což je symbol všeho, o co v Lausanne usilují. Cena se vyšplhá na 80 milionů švýcarských franků (67 milionů eur). „Translační výzkum bývá chápán různě, skutečný translační výzkum však má bezprostřední dopad na léčbu pacientů. Klíčové je slovo ‚dopad‘. Translační výzkum zaostřuje svůj pohled na určitý specifický problém a dává dohromady týmy a různé přístupy, aby s problémem pořádně pohnul.“

Zatím je však třeba vše uvést v život. To znamená nezapomínat na to, jak se lidé skutečně chovají. Dobrý výzkum se navzdory dobrým úmyslům často neproměňuje do dobré klinické praxe, neboť kliničtí lékaři se cítí příliš zaneprázdnění na to, aby trávili čas rozhovory s výzkumnými pracovníky, nebo je rozpočet nemocnice příliš malý na to, aby umožňoval luxus

## Jedině společná výměna myšlenek a nápadů vás někam posune, setkávání s jinými lidmi je kriticky důležité

vědeckého výzkumu. Z tohoto důvodu je onkologické středisko, které bude hostit kolem čtyř set vědeckých pracovníků, umístěno necelých sto metrů od hlavní budovy nemocnice. „Je to důležité, protože středisko musí být funkčně propojené s klinickým vývojovým programem na CHUV,“ říká Coukos. Neméně důležité je, aby kliničtí lékaři měli záruku volného času, jež budou trávit ve výzkumném středisku: aby přemýšleli, četli, diskutovali a psali.

Samotná architektonická struktura střediska, na jehož projektu se Coukos a Hanahan významně podíleli, „přiměje lidi, aby se potkávali“. Bude obsahovat kanceláře a laboratorní prostory pro výzkumné týmy z CHUV, UNIL, Ludwig Cancer Research a EPFL, seskupené na obou koncích každého podlaží budovy. Mezi nimi se budou nacházet prostory pro posezení, rozhovory či společnou kávu, vytvářející na každém podlaží atmosféru „sousedství“.

Laboratoře nebudou ohraničeny stěnami a dveřmi. „Umožní to kontinuální tok informací – vědci spolu budou hovořit a postupně vznikne atmosféra vzájemné důvěry,“ říká Coukos. „Experimenty a získaná data nejsou uzamčeny za dveřmi, naopak, zdroje jsou zcela přístupné všem. Tento design také podporuje flexibilitu, neboť výzkumné programy se mohou podle potřeby rozšířit či naopak omezit.“

K vytváření vertikálních a horizontálních interakcí bude v budově přispívat velké množství otevřených schodišť tvořících jakési „maticové uspořádání“. Rozlehlá atria s místy k sezení, květinami a občerstvením budou spojovat středisko s posluchárnami a dalšími odděleními, např. s oddělením patologie. „Bude to tam doslova bzučet. Jedině společná výměna myšlenek a nápadů vás někam posune a v těchto uspěchaných dnech, kdy nemáme čas dokonce ani na četbu e-mailů, je setkávání s jinými lidmi kriticky důležité.“

„Strategické rozhodování na institucionální úrovni se řídí novým přístupem shora dolů, což znamená, že budeme podporovat lékaře se zájmem o vědecký výzkum, budeme vychovávat translační vědce, budeme vytvářet prostředky, které jim poskytnou čas.“

Coukos připouští, že peníze – spousta peněz – jsou stejně důležité jako změna kultury. Jsou zvláště důležité k překlenutí toho, čemu říká „údolí smrti“ mezi

nápadem v laboratoři a klinickou studií fáze I. „Je to absurdně drahé,“ říká. „Nápadů je celá řada, na prstech jedné ruky však spočítáte studie, které vyvíjejí produkty pro klinickou praxi a dovedou vývoj k praktickému uplatnění. Kromě nezbytného množství laboratoří pro základní výzkum musí skutečný translační program disponovat rozsáhlou laboratorní infrastrukturou pro komplexní analýzy tkání, biobankami, nemocniční laboratoří myší se sofistikovanými zobrazovacími zařízeními, celou řadou podpůrných technologických jader a pokročilou klinickou výzkumnou infrastrukturou se zpracováním dat, pracovišti intervenční radiologie, zobrazovacími zařízeními, dílnami, regulační podporou, sestrami a lékaři věnujícími se studiím fáze I, aby translační program mohl vytvářet klinické protokoly. To všechno znamená investice do lidí a zařízení.“

Velké odhodlání zakládajících partnerů Švýcarského onkologického centra bylo nepochybně jedním z důvodů, proč Coukos možnost pracovat v Lausanne vnímal jako „největší životní příležitost“, i když to znamenalo vzdát se zavedeného rodinného života a úspěšné kariéry v USA. Jeho život světoběžníka však tehdy nenaznačoval, jakým směrem se jednoho dne vydá.

Narodil se a vyrostl v Řecku, po rodinné návštěvě Itálie se zamiloval do italské kultury a rozhodl se vystudovat zdejší lékařskou fakultu. Výuka na lékařské fakultě v Modeně byla „velmi dobře organizovaná a komplexní“. Zůstal zde a získal titul Ph.D. v reprodukční medicíně, později se stal rezidentem na University of Modena Hospital.

To mu však nestačilo: toužil po dalších zkušenostech, aktivně se zapojit do práce. V roce 1991 se proto přesunul do USA, aby získal více zkušeností ve výzkumu; bylo mu 29 let. Stal se druhým rezidentem na gynekologicko-porodnickém oddělení v University of Pennsylvania Medical Center. V roce 1999 dokončil specializaci v gynekologické onkologii a uvědomil si, že šlo o oblast gynekologie, která „nejvíce potřebovala pomoci“. Problémy byly velmi komplexní, pacienti zranitelní a velmi vděční, z hlediska výzkumu karcinomu ovaria zde zela „velká černá díra“, již bylo třeba vyplnit. Coukos si stěžuje, že v terapii karcinomu ovaria nedošlo k většímu pokroku.





JASON HARRIS

„Vypadalo to jako velmi důležitá oblast, do níž by se měla investovat energie a zdroje, především mé vlastní. Rozhodl jsem se, že se budu celý život věnovat práci na poli onkologie.“ Zůstal v Pensylvánii dalších 22 let.

V USA vynikl jako výzkumník, klinický lékař a řídicí pracovník. Do roku 2007 založil Výzkumné středisko karcinomu ovaria, obdržel Celso-Ramon Garcia Chair reprodukční biologie a stal se zástupcem přednosty oddělení gyneko-onkologie. Vše v průběhu doby, kdy jeho klinická praxe, nabízející inovativní formy terapie, jako je imunoterapie, vzbuzovala zasloužené ohlasy.

Nepřekvapí tudíž, že když koalice sdružující vládu, univerzity, významnou nemocnici a Švýcarský institut pro experimentální onkologický výzkum (Swiss Institute for Experimental Cancer Research, ISREC) začala hledat vhodnou osobu, která by založila světové komplexní onkologické středisko, objevilo se jeho jméno na užší listině kandidátů. „Myslím si, že je zaujaly mé zkušenosti při budování inovativních translačních programů, jež jsme integrovali do klinické praxe,“ říká Coukos. Ve hře však byl další faktor, který z něj učinil nadějněho kandidáta: jeho vášeň

pro imunoterapii. Lausanne má dlouhou odbornou historii v onkologické imunologii, částečně díky přítomnosti Ludwig Cancer Research, v současnosti součástí UNIL (Coukos byl, kromě jiných funkcí, po svém příjezdu do Lausanne jmenován jeho ředitelem). Vzhledem k celé řadě spolupracujících švýcarských onkologických středisek bylo ve hře velké množství vědeckých pracovníků zaměřených na imunoterapii. Coukos se stal mužem, který je měl posunout dále.

Jeho zájem o imunoterapii má počátek na konci 90. let minulého století, kdy došel k závěru, že imunitní systém představuje klíčový faktor pro vývoj dalších forem terapie. Inspiraci získal od Carla Juneho, jenž po svém příjezdu do Pensylvánie rozběhl program imunoterapie. Nikdo se do té doby vážně nezabýval imunitní odpovědí v případě karcinomu ovaria.

„V té době se většina vědců onkologickou imunoterapií přestala zabývat. Zpočátku bylo velmi obtížné přesvědčit kolegy, že tato oblast výzkumu má nějaký význam. Mnozí z nich se mne pokoušeli odradit od záměru se jí věnovat, protože si mysleli, že nic hodnotného z toho nevzejde. Já byl ale přesvědčený, že se

## Imunoterapie představuje jedinou formu léčby s dlouhodobou pamětí, neboť zapojuje obranné mechanismy samotného pacienta

zde skrývají velké možnosti, a tak jsme se je pokusili objevit.“

Výzkumný projekt, jímž se Coukos v Pensylvánii zabýval, objevil spontánní imunitní odpověď u pacientek s karcinomem ovaria a určil její význam pro účinnost léčby. Jeho článek v *New England Journal of Medicine* z roku 2003 měl mezinárodní dopad a obnovil zájem onkologů o protinádorovou imunitu a její terapeutický potenciál. „Myslím si, že přispěl k posunu zájmu vědecké komunity ke spontánní protinádorové imunitě. Začaly se objevovat další články, o karcinomu tlustého střeva a dalších nádorech, a začalo být zcela zřejmé, že existuje imunitní odpověď na většinu typů nádorů, a to muselo něco znamenat. Podnítilo to další investice do výzkumu nádorové imunoterapie, včetně snah o mobilizaci endogenní imunity s pomocí nových léčiv s obsahem protilátek, které dnes máme k dispozici.“

Výzkum Coukose a jeho týmu v Pensylvánii vedl k vývoji první personalizované vakcíny

pro ženy s karcinomem ovaria, založené na dendritických buňkách vytvářejících protilátkami vyvolanou odpověď T-lymfocytů na nádor. Coukos také spustil výzkumný projekt studující T-buňky, zvláště tumor infiltruující T-lymfocyty (TILs) extrahované přímo z nádorů pacientů. Tento projekt je nyní součástí ambiciózního výzkumného a klinického programu v Lausanne.

Bylo již prokázáno, že autologní terapie TIL je úspěšná v léčbě melanomu. Výzkum těchto buněk na půdě amerického Národního onkologického institutu, započatý před deseti lety, ukázal, že z 93 pacientů s metaplastickým melanomem léčených TIL u 20 z nich došlo k úplné regresi nádoru a u 19 z nich úplná regrese trvá více než tři roky. Procento přežití pěti let dosáhlo 93 %. Coukos je přesvědčený, že podobných výsledků je možné dosáhnout u většiny typů solidních nádorů, takže v současné době v Lausanne pracují na komplexním výzkumném projektu terapie TIL.

„Dnes víme, že asi u 50 % pacientů trpících onkologickým onemocněním libovolného typu se v jejich nádorech vyskytují T-buňky, jejichž počet je možné zvýšit například pomocí ozařování. Je tedy možné po chirurgickém odstranění nádoru získat TIL, identifikovat buňky, které vykazují protinádorovou aktivitu, a využít je v rámci terapie.“

CHUV v současné době buduje zařízení na kultivaci buněk umožňující každoroční vytváření stovek vakcín či produktů založených na T-buňkách, takže bude možné je „seriózně testovat“ na všech typech solidních nádorů. „Pacient se dostaví do CHUV, nechá si chirurgicky odstranit nádor, ze kterého získáme T-buňky, podrobíme je standardní chemoterapii či radioterapii ve shodě s klasickým léčebným protokolem a na základě toho budeme moci předepsat vakcínu či T-buňky, abychom zvýšili naději na dlouhodobou kontrolu choroby. Slibujeme si od toho, že terapie eradikuje reziduální nádor a sníží riziko rekurence na minimum. Zcela jistě to bude velmi důležitá součást terapie budoucnosti.“

Vzhledem ke skutečnosti, že farmaceutický průmysl se zaměřuje na imunoterapii založenou na nebuněčných složkách imunity (non-cell-based immunotherapy) – např. vysoce efektivní blokátory kontrolních







JASON HARRIS

bodů imunitní reakce (immune checkpoints blocker drugs) –, je Coukos přesvědčen, že léčba modulující imunitní odpověď může v horizontu deseti let změnit výhledy na léčbu všech typů onkologických onemocnění. „Máme vyhlídky na vývoj univerzálních léků aplikovatelných na většinu pacientů,“ říká. „Imunoterapie představuje jedinou formu léčby s dlouhodobou pamětí, neboť zapojuje obranné mechanismy samotného pacienta. Poté, co chirurgický zákrok, radioterapie a cílená léčba redukovaly či odstranily nádor, bude možné aktivovat imunitní systém, aby odstranil reziduální buňky, které mohou způsobit relaps onemocnění. Během jednoho desetiletí bychom mohli být poprvé svědky drastického snížení počtu relapsů a tím mimořádného nárůstu počtu uzdravených pacientů.“

Mimořádně slibné personalizované terapie, jako je terapie TIL buňkami, farmaceutické firmy bohu-

žel moc nevábí. Jedinou možností, jak zajistit požadované obrovské investice do výzkumu a vývoje personalizovaných vakcín jsou nezávislé finanční zdroje. Právě proto jsou velké finanční částky vložené do Švýcarského onkologického centra dobrou zprávou pro celý svět.

Je to však udržitelný model? Upozornil jsem Coukose, že svět sice může závistivě sledovat dění ve Švýcarsku, zároveň však dojít k závěru, že podobný model spolupráce a investic do výzkumu si mohou dovolit pouze bohaté země. Rozšíří se někdy personalizovaná imunoterapie i jinde než v zemích s vysokými příjmy, či dokonce v patientských komunitách, jež netvoří výlučně bohatí pacienti?

Coukos v odpovědi vysvětluje, že investice a pokrytí provozních nákladů pochází ze zdrojů přístupných všem: grantů, institucionální podpory, smluv a dobročinnosti.

„Jistě, máme štěstí, že jsme ve Švýcarsku a financování z veřejných zdrojů pokrývá náklady na spuštění našich výzkumných projektů. Chceme spolupracovat s farmaceutickým průmyslem, aby se naše objevy dostaly až k pacientům, některé věci však nepochybně odmítne financovat a právě zde jsou institucionální podpora a fundraising mimořádně důležité.“

Jakmile se nám podaří dokázat úspěšnost léčby s využitím T-buněk, snad přesvědčíme pojišťovny, aby tento typ léčby proplácely. V některých případech se tak již stalo v Německu, Velké Británii a USA.

Se zapojením stále většího počtu lékařských středisek a s rostoucí úspěšností přivzeme ke spolupráci inženýry a technology, kteří nám pomohou zjednodušit a zautomatizovat celý proces, což sníží náklady a zpřístupní léčbu většímu počtu pacientů. Už se to stalo v případě transplantace kostní dřeně, která byla dříve dostupná pouze v několika lékařských zařízeních, dnes se provádí v každé větší nemocnici. Proto doufáme, že v horizontu několika málo let zautomatizujeme náš program léčby založený na T-buňkách a tím přispějeme ke zlepšení zdravotního stavu velkého množství lidí.“

Coukos doufá, že silná podpora ze strany univerzitních lékařských týmů a dalších klinických lékařů přispěje k dlouhodobé udržitelnosti celého projektu. Společně s klinickými lékaři a vedoucím personálem nemocnic pracuje na vytvoření regionální onkologické sítě, onkologické sítě Romandie (západní oblast Švýcarska se zhruba dvěma milióny obyvatel, v níž převažuje francouzský jazyk).



JASON HARRIS

Jeho důvěra v budoucnost se částečně zakládá na mezinárodním týmu, jež si osobně vybral ze Spojených států a Evropy, aby společně rozvíjeli projekt Švýcarského onkologického centra. Eric Raymond, vedoucí oddělení lékařské onkologie, přišel v roce 2013 z Bichat-Beaujon University Hospital v Paříži a Jean Bourhis, vedoucí oddělení radiační onkologie, přišel v roce 2012 z Institut Gustave Roussy v Paříži. Samotný Coukos dorazil do Švýcarska v roce 2012 po zcela nečekané pracovní nabídce. Se svou ženou (lékařkou) a dvěma syny žil v USA a v práci se mu mimořádně dařilo. „Nikdo by neuvěřil, že jsem se v této situaci rozhodl přestěhovat.“

Bylo pro něj obtížné přijít odjinud a převzít kormidlo ve zdravotnickém zařízení zcela odlišném od těch v USA? Kultura ve Švýcarsku je hodně odlišná, přiznává, ale velmi brzy se naučil vážit si způsobu, jak Švýčari hodnotí stabilitu, meritokracii a stejné příležitosti a vžil se do dlouhodobé perspektivy jejich rozhodování. „Tyto hodnoty jsou pro vytváření solidních programů důležité. V USA plánování funguje na individuálnější bázi a je krát-

kodobější. Jste-li dobrým vědcem či klinickým lékařem, získáte volné ruce na tvorbu úspěšných projektů. Institucím však často chybí dlouhodobá vize udržitelnosti těchto projektů.“

„Vize“ je slovo, které od Coukose uslyšíte velmi často. Vytváření a sdělování vizí, motivace ostatních, aby je přijali za vlastní, jsou klíčem k zamezení roztříštěnosti a zajištění toho, aby se věci daly do pohybu. Jaký je tedy plánovaný výstup?

„Vždy si ukládám pětileté plány. V horizontu pěti let bychom měli aplikovat některé z hlavních poznatků imunoterapie do klinické praxe, učinit důležité pokroky na poli radioterapie a vytvořit možnosti pro integraci imunoterapie s cílenou molekulární léčbou a radioterapií. Měli bychom také mít dobře fungující síť klinické a translační onkologie ve francouzsky hovořícím západním regionu Švýcarska. To je můj krátkodobý cíl, zavést spolupráci a důležité objevy do klinické praxe. Myslím si, že se to podaří.“ V dlouhodobé perspektivě, kdo ví, co se může stát. „Důležité je, že dobrý nápad dostane šanci se prosadit.“ ■