

**MUDr. Martin Tolar, Ph. D.,** vystudoval 2. lékařskou fakultu, v letech 1990–1991 působil v předsednictvu Akademického senátu UK. Pracoval pro farmaceutické společnosti v USA a založil společnost Alzheon, která se zabývá vývojem léku na Alzheimerovu chorobu.



**Vystudoval jste dvě vysoké školy v České republice a pak další v Americe. Co vás v životě více ovlivnilo?**

Pro mě byly formující roky tady. Jsem český kluk, doma mluvíme česky, naše děti mluví česky, máme v Americe českou komunitu. Děti jsou samozřejmě půl na půl, ale my jsme pořád Češi, naše nejzajímavější roky proběhly tady. Během sametové revoluce jsem byl v centrálním stávkovém výboru s Martinem Mejstříkem a Šimonem Pánkem. Byli jsme těch pár kluků, kteří začali pracovat s Občanským fórem a Havlem. Američani, kteří sem přijeli na fakultu, říkali, že to není možné – že tu mění věci dvacetiletí kluci. Změnili jsme vedení univerzity, fakulty, napsali jsme nové zákony a pracovali i v parlamentu, což jsme mohli jako studenti dělat. Bylo to fantastické, vyplavali skvělí lidé, kteří jsou moji kamarádi doteď – například Jan Bubeník, toho bych normálně v životě nepotkal, přitom byl jen o pár ročníků dál, nebo Pavel Hroboň.

**Zmiňoval jste, že studium lékařství na Univerzitě Karlově vám pomohlo zásadně nastartovat kariéru. V čem je studium v Americe odlišné?**

V Americe nejdou studenti na medicínu proto, že by chtěli pomoci lidem, tam je to byznys. Vydají tolik peněz na

studium, že vlastně ani jinak nemohou. Když se v Americe rozhodnete studovat medicínu, víte, že skončíte s dluhem ve výši čtvrt milionu dolarů. To není dům, jenž někde stojí a za který dlužíte bance. Musíte na to nějakým způsobem vydělat.

**Máte kolem sebe velké množství smutných příběhů bez šťastného konce. Snažíte se nějak cvičit mozek?**

Dělám toho tolik, že tím cvičím – věda, byznys, politika. Pořád čtu, manželka šílí, protože mám kupy knih. Máme knihovnu, ale už přetéká. Čtu všechno: filozofii, klasiku, baví mě knihy o horolezectví. Lezl jsem, když jsem byl na medicíně. A pokud čtete o horolezcích, kteří lezli na Mount Everest, problémy, jež máme v Alzheonu, jsou nicotné.

**Komu věříte tak, že vás může jistit na laně?**

Své manželce Danušce.

**A lezete společně po skalách?**

Ne, ona by mě zabila, už mě nechce nikam pouštět. Samozřejmě je lezení nebezpečné, pár mých kamarádů s tím mělo problémy, ale nejdůležitější je najít dobrého partnera, protože od toho se všechno odvíjí.

# Jako Češi žijeme v Americe, ale jednou se vrátíme

**Na liduprázdné ulici uprostřed „smíchovského Bronxu“ netrpělivě vyhlížím jednoho ze sta nejvlivnějších mužů ve farmaceutickém vývoji. Žádná limuzína, žádný taxík v dohledu. A pak se zpoza rohu vynoří postava. Úsměv na tváři, dokonale padnoucí oblečení. Martin Tolar jde pěšky. Zase se vymyká. Jako jeho vývoj léku proti Alzheimerově nemoci.**

TEXT Petra Köppl FOTO René Volfík

Usedá do ošuntělého křesílka hipstakavárny ve vnitrobloku a s potěšením se rozhlíží po miniaturní oáze uprostřed čtvrti, kde prosklené budovy nadnárodních firem postupně vytlačují lokální kolorit. Necelých sto metrů vzdušnou čarou je česká centrála koncernu Pfizer a o kousek dál i Merck & Co.

Farmaceutičtí obři jako Merck & Co., Eli Lilly & Co. a Biogen Inc. jsou přímá Tolarova konkurence na trhu a smíchovský urbánní souboj o charakter čtvrti je vlastně obdobou toho, co Martin Tolar dnes prožívá. Jeho výhodou je, že zná obě strany mince. Pro Pfizer pracoval šest let.

Jako šéf rozvoje světového byznysu firmy (Worldwide Business Development) létal z Connecticutu do práce na Wall Streetu osmimístnou helikoptérou, ze své kanceláře ve třicátém patře měl výhled na Chrysler Building. „V době, kdy jsem pracoval pro Pfizer, to byla nejen nejbohatší farmaceutická společnost, ale také nejbohatší světová firma, bylo mi něco přes třicet. Firma nevěděla, co s penězi. Bylo to naprosto šílené. Na jednom léku vydělávala patnáct miliard dolarů ročně, ale nevládla to,“ vzpomíná.

Velké společnosti nejsou podle Tolara často připraveny na úspěch. „Strategie Pfizeru zněla: být vždycky jedničkou na trhu. Kapitalismus je ale o tom, že když firmy nejsou efektivní, jdou od válu. Mohli si dovolit udělat cokoli, měli peníze, ale vše dopadlo fiaskem. Pfizer se už nevěnuje výzkumu Alzheimerovy choroby, protože nemůže utratit miliardy dolarů, a nic z toho nemít.“

Podobně jsou na tom i jiné společnosti. V poslední, třetí fázi testování léku bylo v roce 2018 celkem jedenatřicet přípravků, před deseti lety se prováděly stovky studií, ovšem za poslední dvě desetiletí se do distribuce dostaly pouze čtyři léky, které navíc nemoc nevyléčí, účinkují pouze na část jejich symptomů.

## **V současnosti trpí demencí celosvětově více lidí, než žije obyvatel ve Španělsku, a náklady na jejich péči dosahují ročně jedné miliardy amerických dolarů.**

„Jde o peníze a to je nesmírně frustrující. Firmy, jež by normálně výzkum Alzheimerovy choroby prováděly, to vzdaly, neboť vývoj je velice riskantní, a proto není profitabilní. Jsme v situaci, kdy by měly vlády nebo někdo jiný podpořit výzkum Alzheimerovy nemoci, protože není jasné, zda a kdy z toho něco bude, ale pokud se nic neudělá, tak se nic nestane.“ V současnosti téměř všechny farmaceutické kolosy, jako jsou Biogen, Roche a Johnson & Johnson zastavily nákladný vývoj poté, co klinic-

ké studie na tisících pacientech nepřinesly pozitivní výsledky. Například vývoj protilátky aducanumab, látce z Biogenu, stál tři miliardy dolarů a nedávno selhal.

Přitom v současnosti trpí demencí celosvětově více lidí, než žije obyvatel ve Španělsku, a náklady na jejich péči dosahují ročně jedné miliardy amerických dolarů. Množství nemocných se podle Mezinárodní zprávy o Alzheimerově chorobě 2018 navýší do roku 2050 na 152 milionů. Tedy přibližně počet obyvatel Ruska. Demencí onemocní každou třetí sekundu další člověk. Alzheimer je čtvrtou nejčastější nemocí způsobující smrt. Ta nastává v průběhu tří až sedmi let.

Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny zveřejnila v roce 2018 odhad celosvětového počtu žijících osob, u kterých byl v posledních pěti letech diagnostikován zhoubný nádor: necelých čtyřiačtyřicet milionů. Pro srovnání – lidí postižených demencí bylo v roce 2018 přibližně padesát milionů.

Překvapivý proto může být nejen pro laiky nepochopitelný poměr mezi množstvím publikovaných vědeckých prací: na dvanáct článků věnovaných výzkumu rakoviny připadá pouze jeden z oblasti neurodegenerativních onemocnění. Jak uvádí zmiňovaná zpráva o Alzheimerově chorobě, pravděpodobně tomu přispívá skutečnost, že téměř dvacet let se na tomto poli nepodařilo učinit zásadní průlomový objev.

Do mezinárodního povědomí se onemocnění dostalo díky britskému premiérovi Davidu Cameronovi, který v roce 2013 uspořádal v Londýně summit G8 věnovaný problematice léčby a výzkumu demence. V následujícím roce britský ministr zdravotnictví Jeremy Hunt svolal konferenci o financích a sociálním dopadu nemoci. Pozváni byli politici, předsedové WHO a OECD, ale i Martin Tolar coby zakladatel a prezident společnosti Alzheon.

„Většina našeho týmu jsou doktoři a vědci pracující na výzkumu Alzheimerovy choroby, a tak jsme si říkali, že máme šanci využít naši zkušenost na něco, co je důležité. Když jsme před pěti lety Alzheon zakládali, skoro nikdo o tuto problematiku neměl zájem, velké společnosti už to téměř nedělaly. Ale my v Alzheonu jsme věděli, že se tomu někdo musí věnovat. Součástí řešení nemoci není jen otázka způsobu financování nákladného výzkumu, žádná, ani ta nejbohatší země není schopna se starat o miliony lidí s Alzheimerovou chorobou. Instituce, ve které pacienti žijí až deset let – jako Reagan nebo Thatcherová – lze vytvořit pro pár lidí. Tuto otázku bude nutné vyřešit, a ne za dlouho,“ upozorňuje Martin Tolar.

Tragédie nemoci je, že člověk naprosto ztratí sebe i rodinu. Podle docentky Ivy Holmerové, předsedkyně České alzheimerovské společnosti, žilo v roce londýnského summitu G8 v České republice 135 tisíc lidí s demencí, o něž se staralo 400 tisíc jejich blízkých.

Zásadního úspěchu se nedosáhlo ani s 250 miliony liber, které se po roce 2014 podařilo v Británii sesbírat na účet fondu pro výzkum demence, jenž



„Cyril Höschl nás pozval do svého ústavu, to je neuvěřitelné, co tady má. Je to na světové úrovni, lepší než mnoho amerických ústavů. Dokáže integrovat všechno od základní vědy přes klinický výzkum až k pacientům a má tam velmi schopné lidi. Už jsme se domlouvali na spolupráci. Zajímá mě filozofie a neurovědy, pracoval jsem na neurologii a neurochirurgii ještě během medicíny s domněním, že porozumíme mozku a poznáme, kdo jsme. Jenže to se zatím nestalo.“

se ovšem soustředil pouze na základní výzkum, ne na vývoj léků.

„V našem výzkumu se inspirujeme průlomem na základě ‚přesné medicíny‘ (precision medicine). Pracujeme s geneticky a biologicky definovanou skupinou pacientů, kteří mají vysoké riziko onemocnění a lék se vyvíjí přímo pro ně. Byli jsme první, kdo začal prosazovat přístup přesné medicíny pro neurodegenerativní nemoci,“ vysvětluje Tolar.

Vymyslet lék pro úzkou, snadno diagnostikovatelnou skupinu pacientů a potom hledat řešení pro větší skupinu, je rozhodnutí, jež padlo před pěti lety u Tolarů v kuchyni. Přispěl k tomu také posun současných zobrazovacích metod, které zpřesnily diagnostiku Alzheimerovy nemoci. Zpětně se zjistilo, že do předchozích klinických studií byli zahrnuti pacienti s jinou formou demence. Dvacet až třicet procent diagnóz bylo chybných.

Alzheon se zprvu soustřeďuje na pacienty s genetickou modifikací označovanou APOE4. Pod touto zkratkou se skrývá modifikace apolipoproteinu E, jenž v mozku dopravuje cholesterol k neuronům a umožňuje jejich běžné fungování. Nositelé

genetické modifikace onemocní Alzheimerem o osm až patnáct let dříve oproti ostatní populaci. Pro Tolaru je to návrat k tématu, jemuž se věnoval už v doktorské práci.

„Přemýšleli jsme, jakým způsobem zjednodušit problém Alzheimerovy choroby, když všechny přístupy už deset let selhávaly. Je legrační, že nápad vznikl u nás v kuchyni. Prostě jsem vždycky něco uvařil a otevřeli jsme k tomu víno, dali si dvě deci a začali přemýšlet. Ale asi to není univerzálně přenositelné. Stejně to bylo s názvem. Rád chodím do sauny, a když jsem pak skočil do studené vody, najednou mi proběhlo hlavou jméno Alzheon. Potom jsme zjistili, že jediné, co se jmenuje stejně, je postava z počítačové hry, ale nikdo název neměl zaregistrovaný.“

Látka ALZ-801 je původní přípravek firmy Bellus Health, který se testoval ve třetím stadiu klinického výzkumu u dvou tisíc pacientů. Nevýhodou léku bylo, že se jako pilulka dobře nevstřebával a způsoboval vedlejší účinky: nevolnost, zvracení a ztrátu váhy. Firma testování zastavila, především proto, že se neprokázal plošný efekt u všech pacien- ↪

**152 mil.**

V roce 2018 bylo na světě lidí postižených demencí 50 milionů. V roce 2050 to bude již 152 milionů.

**3 s**

Každé tři vteřiny onemocní na světě demencí jeden člověk.

**99,6 %**

Ředitel Clevelandské kliniky v Lou Ruvo Jeff Cummings zjistil, že v letech 2002–2012 byla v klinických testech míra selhání ve vývoji léků proti Alzheimerově chorobě 99,6 %.

**250 tis.**

O rakovině se v PubMedu nachází 3 miliony publikací. O demenci a neurodegenerativních změnách jich je pouze 250 tisíc.

tů. Ale vědci z Alzheonu objevili, že výrazné účinky se projeví u pacientů s APOE4 modifikací.

Stejně jako u konkurenčních společností je přípravek založen na odstraňování amyloidů beta, které zanášejí mozek. Ten spálí dvacet procent celkové energie každý den a potřebuje ročně vyčistit množství zplodin o váze kilogram a půl. Pokud se zplodiny začnou v mozku hromadit, způsobují problémy i Alzheimerovu chorobu. A právě to byl druhý průlom Alzheonu – vědci objevili a vyvinuli novou technologickou platformu, která umožňuje zlepšení odplavování zplodin a toxinů z mozku.

Tolar a jeho tým přípravek firmy Bellus Health v roce 2013 zakoupili a začali vylepšovat, aby se lépe vstřebával a organismus ho toleroval. Zatímco ostatní firmy sázejí spíše na infuze, výhodou ALZ-801 formulace je právě i orální podání. Pilulka se užívá dvakrát denně a výsledky ukazují, že se Alzheon vydal správným směrem. V současné době tuší, že přípravek oddálí rozvoj nemoci o rok a půl, dlouhodobější sledování zatím probíhá a výsledky nejsou známy. „Musíte zachovat integritu a vědět, proč to děláte,“ říká Martin Tolar. Než skončí všechna testování a schvalování, uplyne podle něho ještě čtyři až pět let.

**Je fakt, že bych v životě nedokázal žít v jiné zemi než v Americe. Je odlišná, že vás lidé přijmou, přejí vám, snaží se pomoci. To, čeho jsem tam dosáhl, by se nemohlo stát nikde jinde.**

Možná pak nastane další „desetiletí mozku“ (Decade of the Brain), které Tolar zažil jako student medicíny. „To bylo neuvěřitelné. Plán byl jet do Ameriky, něco se naučit a vrátit se. Vždy jsme si manželkou Danuškou mysleli, že se vrátíme za pár let. Je fakt, že bych v životě nedokázal žít v jiné

zemi než v Americe. Je odlišná v tom, že vás lidé přijmou, přejí vám a snaží se pomoci. To, čeho jsem tam dosáhl, by se nemohlo stát nikde jinde.“

Tolar si prožívá americký sen: v roce 1992 se ocitl v srpnovém dusném vedru uprostřed New Yorku. Jediné, co měl u sebe, byl kufr plný slovníků, protože neuměl anglicky, a v kapse padesát dolarů. „To se dá dělat, jenom když je vám dvacet. Když jsem v Americe skládal klinické nostrifikační zkoušky, udělal jsem je na devadesátém percentilu, a to jsem nestudoval nic dalšího, jenom jsem se musel naučit anglicky. Lidé si to vůbec neuvědomují, jak je tady kvalitní vzdělání a co všechno se dá dělat,“ dodává.

Po klinickém tréninku v Bostonu, pět let přednášel na univerzitě v Yale. Přešel do farmaceutické firmy Pfizer, protože ho trápilo, že pacienty není čím léčit. Mezi akvizice, do nichž byl tehdy ve firmě zapojen, patřil nákup biotechnologické společnosti Rinat Neuroscience za 500 milionů dolarů. Stal se šéfem soukromé biotechnologické společnosti Norm-Oxys Inc., kterou založil nositel Nobelovy ceny Jean-Marie Lehn, vedl další podniky, až si nakonec založil vlastní. „Měl jsem tady být doktor, to si nedokážete naplánovat. Kamarádi říkali, že by prostě nedokázali odejít z domova a zvednout kotvy. Já to mám možná v krvi,“ připouští.

Věda a Amerika jsou u Tolarů opravdu rodinná záležitost, mladší bratr Jakub se stal děkanem lékařské fakulty Minnesotské univerzity a byl první, kdo vyléčil kmenovými buňkami nemoc motýlích křídel. „Já jsem odešel ve dvaceti s jedním kufrem, ale rodiče šli v padesáti a také jen s jedním kufrem. Začali celou americkou vědeckou kariéru od začátku, stále přednášejí na univerzitě v San Franciscu a moc se jim daří. I když jako Češi žijeme v Americe, jednou se vrátíme, v tom si nedělám legraci. Ideální by bylo to, co jsme se tam naučili, přenést sem.“