



V polymerázové řetězové reakci dnes vidíme jednu z mnoha možných laboratorních vyšetřovacích technik. Její využívání ve zdravotnictví je běžné – avšak uvážlivé – převážně tam, kde může nabídnout zvláštní přínos nebo je z nějakých důvodů nenahraditelná. Nadužívání brání regulační opatření orgánů financujících zdravotnictví. Ne proto, že by šlo o technologii neúměrně nákladnou, nýbrž kvůli nutnosti financovat další moderní postupy stále se rozvíjejících medicínských oborů. Je prostě hodně toho, co jsme se během odborné kariéry jedné generace naučili vyhledávat, diagnostikovat a léčit.

Polymerázová řetězová reakce v průběhu třiceti let od první publikace – 9. část

MUDr. EMIL PAVLÍK, CSc.

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN v Praze, Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva FBMI ČVUT Kladno

Projevilo se to v poměrně výrazném prodloužení střední délky života a především ve zvýšení kvality života ve stáří. Mimo jiné je toho důkazem i obsah uplynulých 22 ročníků tohoto časopisu. Na druhé straně to samozřejmě přináší zvyšování podílu seniorů v populaci a s ohledem na jejich vyšší potřebu lékařské péče i zvyšování nákladů na tuto péči. Dalším významným konzumentem jsou děti a handikepovaní spoluobčané. V solidárních pojišťovacích systémech financování zdravotnictví jde vesměs o tzv. státní pojištění, jejichž pojistné je hrazeno ze státního rozpočtu. Pokud tyto platby nejsou pravidelně úměrně valorizovány, nastávají problémy dlouhodobě vedoucí k podfinancování rezortu. V debatách zákonodárců s odborníky se občas objevuje názor, že problémy s financováním

zdravotní péče jsou prakticky všude, protože nároky odvětví se neustále zvyšují. Pak by ale bylo vhodné veřejnosti jasně říci, že zdroje jsou omezené a nelze profinancovat vše. Takto odvážný politik se však dosud nenašel, a – nehledě na proklamace a předvolební sliby – pokud si nepřeje spáchat politickou sebevraždu, nenajde se zřejmě ani v budoucnu.

Mladí kolegové již nepovažují PCR za něco zvláštního, neboť pro ně představuje jednu z mnoha technik, jejichž principy museli znát již v průběhu prvních ročníků studia. Berou ji tedy za stejnou samozřejmost, jakou pro naši generaci byly například metody založené na reakcích antigenů a protilátek. V rutinní diagnostice se používají dodnes, stejně jako molekulárně biologické techniky včetně PCR, a nejinak tomu bude i v budoucnu.

Nemohu se však zbavit dojmu, že společnost F. Hoffmann-La Roche mohla z investice do vlastnictví patentů k této technologii za určitých okolností vytěžit více. Nechci tím nijak zpochybňovat výsledky, kterých bylo dosaženo, ani zásluhy Roche na vývoji této technologie a zejména na jejím zavedení do rutinní praxe.

DR. KARY BANKS MULLIS

* 28. 12. 1944 Lenoir, North Carolina; † 7. 8. 2019 La Jolla, Newport Beach, California
V průběhu přípravy tohoto článku přišla z kalifornského Newport Beach velmi smutná zpráva: 7. srpna 2019 tam zemřel Dr. Kary Banks Mullis, tvůrce konceptu polymerázové řetězové reakce a nositel Nobelovy ceny za chemii z roku 1993. Bylo mu 74 let. V osobě Karyho Mullise ztrácí světová věda geniálního vynálezce s vynikajícím smyslem pro netradiční postupy při řešení problémů ve výzkumu i nekonformní osobnost s originálními názory, které se nebál publikovat. Čest jeho památce!



▲ Obr. č. 1: Novostavba Roche Building One je novou dominantou Basileje

Stopa, kterou firma zanechává v historii, je a bude nezpochybnitelná a nesmazatelná. Navíc skutečnost, že mi byla dána možnost se částečně podílet na podpoře marketingu technologie PCR a nahlédnout tak do zákulisí a seznámit se s částí činnosti nadnárodního koncernu, byla pro mne zdrojem obrovských zkušeností, z nichž ve své odborné a pedagogické činnosti čerpám dodnes. Ale o tom podrobněji až v závěru tohoto seriálu.

Cesta na vrchol

Cíl vybudovat silnou diagnostickou divizi s vedoucím postavením na světovém trhu diagnostik, který si vedení společnosti stanovilo na přelomu tisíciletí, byl nepochybně splněn. Holding F. Hoffmann-La Roche AG je v současné době největším farmaceuticko-biotechnologickým výrobcem na světě, působí v oblasti onkologie, imunologie, infekčních onemocnění, oftalmologie a neurověd a zaměstnává 94 447 pracovníků (údaj z konce roku 2018). Má dnes pouze 2 divize – Roche Pharmaceuticals a Roche Diagnostics, stále však klade

důraz na koncept komplexního „disease managementu“, tak jak byl v počátcích připraven pro HIV/AIDS a hepatitidy B a C, a to i v jiných oblastech, než jsou infekční onemocnění – např. nádorová onemocnění nebo diabetes. Zejména u onkologických onemocnění je uplatňován koncept personalizované zdravotní péče, který byl čtenářům LA CS podrobně představen v minulém čísle časopisu. Koncepty jsou neustále doplňovány a rozvíjeny početnými inovacemi a věty „We Innovate Health Care“ a „Doing Now What Patients Need Next“ se staly hlavními firemními hesly.

Celý proces pochopitelně nebyl, není a nebude zadarmo. Kromě úsilí vedoucích pracovníků podílejících se na strategii růstu vyžaduje značné investice a proto je třeba vytvářet finanční zdroje. Firma nové strategické vizi obětovala i některé evidentní výhody, které měla v minulosti, a to „multisektorálnost“, díky níž mohla vyrovnávat momentální ztráty v jednotlivých divizích a připravovat významné akvizice tak, aby o nich konkurence neměla do poslední chvíle ani potuchy, jak tomu bylo v roce 1997 v případě

Boehringer Mannheim. Divize Vitamins byla odprodána v roce 2002 za 1 miliardu 750 milionů EUR nizozemské společnosti Koninklijke DSM. V roce 2004 následoval prodej 50% podílu v divizi Public Health německému koncernu Bayer AG, tentokrát za 2 380 000 000 EUR. Přířosem do pokladny byl i prodej licencí pro výrobu oseltamiviru, antivirotika proti chřipce (Tamiflu), dalším zájemcům v roce 2005. Na druhé straně nelze opomenout fakt, že s postupným ukončováním platnosti patentové ochrany PCR ubýval výrazně objem financí plynoucích z licenčních poplatků ostatních komerčních uživatelů.

Počtené akvizice si vyžádaly zdroje v řádu desítek až stovek miliard CHF. Za posledních dvacet let získal holding Roche do vlastnictví 37 společností různé velikosti od start-upů až po zavedené výrobce s významným podílem na trhu. Nejpočetnější akvizice proběhly v letech 2010 a 2014. Přesto se ve zveřejněných hospodářských bilancích holdingu položka zisku udržuje meziročně na přibližně stejné úrovni. V letech 2011 až 2018 rozdíl nepřesáhl 10 %. Pro ilustraci uvádím dva případy, u nichž jsou hodnoty transakcí známy: dlouhodobý zájem o americkou společnost Genentech Inc. vedl nejprve v roce 1999 k získání kontrolního balíku akcií (investice 14 miliard USD), v roce 2009 pak Roche získává za necelých 47 miliard USD zbývající akcie tohoto významného výrobce protinádorových léčiv. Diagnostická divize byla posílena v roce 2008 převzetím společnosti Ventana Medical Systems, Inc., za 3,4 miliardy USD. V následujícím roce 2009 bylo investováno téměř 9 miliard CHF. Jako příklad další úspěšné investice z poslední doby lze uvést Kapa Biosystems, Inc., která zaměstnává 4 000 pracovníků v USA a Jihoafrické republice. Společnost založená v roce 2006 je významným výrobcem proteinů pro vědecké účely, potřebných mj. pro novou generaci sekvenování. Na tento technologický proces se v rámci holdingu specializuje Bina Technologies,



získaná v prosinci 2014. Poslední oznámenou akvizicí (srpen 2019) je startupová farmaceutická společnost založená v roce 2013 ve Filadelfii K. Highovou a J. Marrazzoem za účelem komerčního vývoje genové terapie hemofilie.



▲ Obr. č. 2: Budova RMS v Pleasantonu – „patentová chodba“

Investice do areálu v Basileji

Současně s mohutnými investicemi do výše uvedených součástí, které přivedly společnost F. Hoffmann-La Roche na pozici světového lídra biofarmaceutické výroby, byla v roce 2008 vypracována strategie rozvoje areálu sídla firmy na Grenzacherstrasse v Basileji, včetně výstavby nových administrativních budov, odpovídajících významu investora. Projekt byl zadán projekční kanceláři architektů Jacquese Herzoga a Pierra de Meurona a v prosinci 2009 byl představen veřejnosti. 18. 9. 2015 byla tato seismicky odolná, 175 metrů vysoká 41podlažní nová dominanta města slavnostně otevřena. Investice za 550 milionů CHF s podlahovou plochou 76 000 m² nabízí kanceláře pro 1 900 zaměstnanců, komunikační zóny, posluchárnu pro 500 lidí a stravovací provoz. Postupně dochází

k přestavbě celého areálu, v roce 2016 byla dokončena první ze tří nových budov zaměstnaneckého a servisního střediska – budova č. 10, v následujícím roce pak budova logistiky. V roce 2018 byla dokončena budova 98 pro In vivo Research, což je komplexně vybavené centrum pro testování nových léků na zvířatech. Momentálně se staví budovy 8 a 11 spolu s požární zbrojnicí. Dokončení je plánováno na rok 2020. Došlo již také k demolici původních budov na místě budoucího Centra inovací (budovy 4, 5, 6 a 7), v němž má být od roku 2022 prostor pro práci 1 700 výzkumníků. V sousedství budovy 1 vznikne do roku 2023 205 metrů vysoké padesátipodlažní dvojče – budova 2, jejímž uvedením do provozu se přestavba areálu, umožňující až 50% nárůst původních 11 000 zaměstnanců, uzavře.

Návštěva Roche Molecular Diagnostics v Pleasantonu, Ca

V jednom z předchozích dílů (LA CS 3/18) jsem popisoval uvedení automatu COBAS® AMPLICOR™ na trh, jež bylo spojeno s PCR sympoziem v hotelech Renaissance a Golden Tulip Barbizon Palace v Amsterdamu v říjnu 1995, s tím, že šlo o velmi zdařilou marketingovou podporu. Tato akce zahájila pořádání pravidelných PCR konferencí sponzorovaných Roche každé 2 roky v hotelu Kurhaus v Scheveningenu (Den Haag), na nichž byly jednak představovány novinky ve vývoji technologie, jednak prezentovány zákaznické zkušenosti formou přednášek a posterů. Pro zákazníky bylo přínosem setkání s výzkumnými a vývojovými pracovníky Roche Molecular Systems a Roche Diagnostics, firma tím získala cennou zpětnou vazbu a podněty pro další vývoj. Tato tradice vydržela déle než 15 let.

O tom, že heslo „Customers’s Opinion Matters“ není v případě Roche jen planou proklamací, jsem se během své

spolupráce s touto společností přesvědčil mnohokrát. Když jsem byl v roce 2009 pozván společně s MUDr. Hanou Zátkou ze Státního zdravotního ústavu v Praze k návštěvě Roche Molecular Diagnostics v kalifornském Pleasantonu, byl jsem přece jen poněkud překvapen. Po téměř dvanáctihodinovém leteckém transferu s přestupem v Curychu jsme přistáli na letišti v San Franciscu, kde nás očekával MUDr. Tomáš Petr, který nás dovezl do Pleasantonu. Jde o sedmdesátitisícové město v alamedském okrese, v oblasti označované jako San Francisco South Bay Area, od hladiny Sanfranciského zálivu jej dělí 106 výškových metrů a patnácti kilometrová vzdálenost. Město leží na původní trase první americké transkontinentální železnice, má velmi



▲ Obr. č. 3: Každé patentované řešení připomíná jedna deska z ušlechtilého dřeva s osvědčením

dobré dopravní spojení a výbornou infrastrukturu. Proto je sídlem řady významných společností jako Oracle, Safeway, Kaiser Permanente, Ellie Mae, Thermo Fischer Scientific, Thoraces-Abbott, Hitachi High Technologies America a dalších. Pravidelně se objevuje na předních místech v žebříčcích The Best Place to



Live a má nejvyšší průměrný příjem ro-
din z měst do 250 000 obyvatel v USA.
Jedinou nevýhodou jsou vysoké letní tep-
loty pohybující se od května do října mezi
29–45 °C. Sídlo Roche Molecular Dia-
gnostics je moderní, architektonicky
zdařilá, účelně zařízená budova, poskytu-
jící příjemné pracovní prostředí. Strávili
jsme zde v zasedací místnosti jeden celý
pracovní den, kdy se před námi střídali
vedoucí jednotlivých vývojových skupin
s prezentacemi dosavadních výsledků
svých současných projektů. Naším úko-
lem bylo vyjádřit se k těmto projektům
z pohledu zákazníka/uživatele. K naše-
mu překvapení bylo předvedeno něko-
lik nově vyvíjených analyzátorů, z nichž
na každém zatím fungoval pouze jeden,
maximálně 2 testy. Portfolio se tedy té-
měř nerozšiřovalo. Nešlo nezeptat se,
zda by nebylo výhodnější rozšiřovat spíše
nabídku diagnostických testů než nabídku
analyzátorů. Odpověď zněla, že dle
současné obchodní politiky firmy jsou
analyzátoři uživatelům v naprosté většině
ně zapůjčovány, takže je to snad jedno.
Dotyčného jsem chápal, byl to technik,
inženýr, vychovávaný k tomu, aby kon-
stroval stroje, což bylo jeho ambicí. Pro-
blém byl, že takových bylo v RMD více
a vesměs obtížně chápali, že v laboratoři
jde i o místo a proto je zákazníky oceňo-
vána možnost maximálního diagnostic-
kého využití přístroje. Takže uživatelsky
ideální je přístroj jeden, na němž lze dělat
všechno a pokud možno se nemusí čekat
na ukončení předchozích testů, což spl-
ňuje např. COBAS AmpliPrep. Dokud
v RMD byly dostatečné finanční zdroje,



▲ Obr. č. 4: Celý areál Roche na Grenzacherstrasse projde do roku 2023 významnou přestavbou na moderní administrativní, vědecké a vývojové centrum

k nimž výrazně přispívaly licenční po-
platky, popsaná činnost vývojářů nepřed-
stavovala problém. Když ale po skončení
prodloužené patentové ochrany techno-
logie PCR skončila i platnost licenčních
smluv, chybělo náhle v ročním rozpočtu
RMD 250 milionů USD. A bylo třeba roz-
hodnout, co dokončit a co pro nedostatek
financí zastavit.

Když jsme nazítří navštívili diagnostic-
ké laboratoře a krevní banku v areálu
Stanfordovy univerzity, zjistili jsme, že
místem v laboratoři se zde šetří dokonce
více než u nás a ekonomická návratnost
jakýchkoli investic je pečlivě zvažována.

A to má zmíněná diagnostická laboratoř
zajištěn pravidelný přísun vzorků z polo-
viny území Kalifornie.

Na následujícím European Meeting on
Molecular Diagnostics konaném v říjnu
2009 v Scheveningenu jsem s uspokoje-
ním zjistil, že naše připomínky z ryze už-
ivatelského pohledu nezůstaly nepovšim-
nuty. Zástupce RMD zde oznámil práci
na nové platformě mikrodestičkového
typu se stripy, na niž budou postupně pře-
vedeny všechny stávající molekulárně bio-
logické diagnostické testy a připravovány
nové. Cílem do budoucna je i dosažení
určité míry kompatibility s konkurencí.



MUDr. Emil Pavlík, CSc.

Akademický pracovník, Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Studničkova 7, Praha 2. Odborný asistent katedry zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze se sídlem Sportovců 2311, Kladno. Vedoucí lékař Sérologické laboratoře Ústavu lék. biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha.

Kontakt: epavl@lf1.cuni.cz, pavliemi@fbmi.cvut.cz

Absolvent FVL UK v Praze 1980, obor Všeobecné lékařství, atestace z lékařské mikrobiologie II. stupně 1998, licence ČLK pro vedoucího lékaře-primáře 2000, CSc., v oboru Genetika 2001, školitel PGS v doktorském studijním programu FBMI.