

Przyszłość czerwonej biotechnologii

Medycyna na miarę



ALEKSANDRA MAŁYSKA

Uniwersytet Medyczny, Poznań
aleksandra.malyska@wp.pl

TOMASZ TWARDOWSKI

Politechnika Łódzka, Łódź
Instytut Chemii Bioorganicznej, Poznań
Polska Akademia Nauk
twardows@ibch.poznan.pl

Aleksandra Małyska jest studentką V roku biotechnologii na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu oraz II roku psychologii na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza. Głównym obszarem jej zainteresowań jest społeczny aspekt biotechnologii, w szczególności wpływ wiedzy na akceptację innowacyjnych technologii



Prof. dr hab. Tomasz Twardowski jest pracownikiem IChB PAN w Poznaniu oraz Wydziału Biotechnologii PŁ. W pracach eksperymentalnych specjalizuje się w problematyce regulacji biosyntezy białka. Drugim nurtem jego prac są zagadnienia społeczne i prawne biotechnologii

Jeszcze niedawno szukano leków o jak najszerszym zastosowaniu. Dzięki farmakogenomice medycyna przyszłości będzie dopasowana indywidualnie do każdego pacjenta

Ponad pięćdziesiąt lat temu Watson i Crick na podstawie badań krystalograficznych dokonanych przez Rosalin Franklin zaproponowali strukturę DNA. Niespełna dziesięć lat temu w ramach Human Genom Project opracowano sekwencję genomu człowieka kosztem kilku miliardów dolarów. W 2009 r. resekwencjonowanie genomu człowieka jest możliwe już za kwotę znacznie poniżej 100 000 dol. Ponad trzydzieści lat temu dr Sidney Pestka (pracujący w Roche Institute of Molecular Biology, Nutley, New Jersey, USA) zaproponował mechanizm działania interferonu. Obecnie jest to jeden z najczęściej stosowanych biofarmaceutyków pod handlową nazwą Roferon A, o rocznej wartości sprzedaży rzędu setek milionów franków szwajcarskich.

Wpływ tych wydarzeń naukowych na zastosowanie innowacyjnych biopreparatów i metod w medycynie klinicznej jest trudny do przecenienia. Te przełomowe odkrycia przyczyniły się do nieodwracalnej zmiany w postrzeganiu i wykorzystywaniu diagnostyki we współczesnej terapii wielu chorób. Dziś obok stosowanych od wieków badań fizykochemicznych czy wykorzystywania wiedzy na temat procesów biochemicznych zachodzących w organizmie pojawiła się możliwość diagnostyki i terapii opartej na molekularnym patomechanizmie choroby. Stopniowo

następuje zmiana wypracowanej i stosowanej przez lata strategii leczenia opartej na schemacie: specyficzny czynnik chorobotwórczy → patogenezę → choroba.

Pozornie ten sam przypadek

O ile poznanie konkretnych patogenów zrewolucjonizowało medycynę w XIX i XX wieku, umożliwiając tworzenie farmaceutyków niezbędnych w leczeniu niektórych chorób poprawiających ogólny stan zdrowia czy wydłużających życie pacjenta, obecnie zwraca się uwagę na mniejszą od przewidywanej skuteczność tych preparatów. Efektywność ta wynosi od 25 do 62%. Różnice mogą skutkować odmienną i trudną do przewidzenia odpowiedzią na taką samą terapię w grupie chorych z danym schorzeniem, a zatem w pozornie takim samym przypadku.

Znaczące różnice odnotowuje się również w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania farmaceutyków. Zmienność wewnątrzpopulacyjna, która warunkuje różną odpowiedź na te same dawki leku, prowadzić może do bardzo niebezpiecznych i niepożądanych efektów ich działania. W 1994 r. w Stanach Zjednoczonych odnotowano 1,8 miliona przypadków hospita-

Terapia i diagnostyka muszą być ściśle powiązane przy ustalaniu procedury leczenia indywidualnego pacjenta

lizacji i ponad 100 tysięcy zgonów spowodowanych przez te niepożądane działania. Aby zmienić ten stan, konieczne jest całkowicie innowacyjne, zindywidualizowane podejście łączące do jednostki chorobowej i do pacjenta.

Lek dla jednego pacjenta

Przez długi czas starano się dopasować jeden lek do jak największej grupy pacjentów i zidentyfikować możliwość jego zastosowania często w różnych jednostkach chorobowych. Jednym słowem - dążono do jak najszerszego stosowania preparatu. Dziś standardem jest przykładanie coraz większej wagi do wyboru leku i ustalenia optymalnej dawki nie tylko



Dzięki rozwojowi technik molekularnych koncepcja medycyny personalizowanej stała się realna. Polega ona na podaniu konkretnemu choremu precyzyjnego leku w najbardziej odpowiednim czasie

dla schorzenia, lecz także dla danego pacjenta. Obok płci, wieku, rasy czy ogólnego stanu zdrowia normą jest wykonywanie testów laboratoryjnych dla ustalenia indywidualnych czynników ryzyka (np. poziom cholesterolu i ciśnienia krwi przy podejrzeniu chorób sercowo-naczyniowych) oraz analiza historii choroby w rodzinie. Pomiarzy te pomagają jedynie w określeniu prawdopodobieństwa wystąpienia schorzenia, nie dostarczają natomiast bardziej specyficznych informacji. Można określić tego typu działania jako wykorzystanie dostępnych i rutynowo stosowanych metod biochemicznych do precyzyjnej diagnostyki.

Tę praktykę poszerza koncepcja medycyny personalizowanej. Polega ona na podaniu konkretnemu choremu precyzyjnego leku w odpowiednim czasie. Jest to możliwe dzięki wykorzystaniu bardziej zaawansowanych narzędzi diagnostycznych opartych na technikach biologii molekularnej, wykorzystywanych do analizy np. genomu bakterii czy człowieka.

Przydatne biomarkery

Przy określaniu rozwoju danej choroby u konkretnego pacjenta i przewidywaniu prawdopodobnego jej przebiegu oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie niezbędne są biomarkery. Biomarkerami są właściwości,

które po obiektywnym określeniu i pomiarze stają się wskaźnikami prawidłowego procesu biologicznego, procesu chorobotwórczego lub odpowiedzi farmakologicznej na interwencję terapeutyczną (ang. *Biomarkers Definitions Working Group*).

W onkologii najczęściej stosowanymi biomarkerami są enzymy i hormony związane z nowotworami. Można je wykryć, używając testów biochemicznych. Ich obecność nie zawsze jest jednoznaczna z wystąpieniem konkretnego nowotworu, np. wzrost poziomu antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA) z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na nowotwór gruczołu krokowego, ale może być również rezultatem jego łagodnej hiperplazji. Podobnie jest w przypadku podwyższonego w różnym stopniu poziomu antygenu karcinoembrionalnego (CEA), charakterystycznego aż dla 60-90% nowotworów jelita grubego czy 50-80% przypadków raka trzustki.

Dzięki gwałtownemu postępowi technik diagnostyki molekularnej można monitorować przebieg wielu schorzeń, badając różnice w strukturze kwasów nukleinowych. Do biomarkerów DNA należą np. aberracje chromosomowe, polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP), zmiana liczby kopii fragmentów DNA czy różnice stopnia zmetylowania regio-

Przyszłość czerwonej biotechnologii

dłma v. www.stc.hu



Przez długi czas starano się dopasować jeden lek do jak największej grupy pacjentów – dążono do jak najszerzego stosowania preparatu. Dziś standardem jest indywidualne dobieranie leku i ustalanie optymalnej dawki nie tylko dla schorzenia, lecz także dla danego pacjenta

nów promotorowych. Do biomarkerów RNA zalicza się: różnicę w poziomie transkryptów czy cząsteczki RNA biorące udział w regulacji. Badania wskazują, że zastosowanie biomarkera, jakim jest różnica w stopniu zmetylowania DNA, może być czynnikiem różnicującym raka gruczołu krokowego od jego łagodnej hiperplazji.

Wprowadzanie na rynek

Powszechne wykorzystywanie biomarkerów zawsze musi być poprzedzone analizami dotyczącymi ich bezpieczeństwa dla pacjenta i wiarygodności, skuteczności oraz opłacalności ewentualnego stosowania w diagnostyce. W Stanach Zjednoczonych kolejne etapy wprowadzenia nowego biomarkera obejmują: identyfikację w materiale biologicznym pochodzącym od pacjenta (przy użyciu np. mikromacierzy DNA, chipów genowych, analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych: RFLP i innych, w zależności od jego rodzaju), ustalenie ewentualnego zastosowania, a następnie kliniczną i analityczną walidację. Ten ostatni etap musi zostać przeprowadzony, jeżeli marker ma zostać zatwierdzony przez FDA w celach klinicznych. Można go pominąć w przypadku zastosowania wyłącznie

w celach naukowych. Rozstrzygający głos we wprowadzeniu biomarkera na rynek ma Center for Medicaid and Medicare Services (CMS), które przeprowadza analizę potencjalnych kosztów i zysków, także z uwzględnieniem aspektów społecznych.

Przyszłość teranostyki

Medycyna personalizowana związana jest z wieloma działaniami klinicystryki. Personalizacja medycyny jest najbardziej zaawansowana w onkologii i chorobach zakaźnych. W drugim przypadku określenie genotypu wirusa (np. HIV, WZW typu B i C) oraz określenie stężenia wirerii mają decydujące znaczenie w ustaleniu schematu terapii, prognozowaniu jej skuteczności, wykrywaniu lekooporności oraz ewentualnym modyfikacjom leczenia. Badacze postulują nawet wprowadzenie nowego terminu „teranostyka”, który podkreśla ścisłe powiązanie terapii z diagnostyką podczas ustalania procedury leczenia indywidualnego pacjenta. Ten zabieg „nomenklatury” pokazuje, jak dalece zaawansowane są działania na rzecz wprowadzenia leczenia personalizowanego w różnych gałęziach medycyny. Niektórzy naukowcy nie rozpatrują już pytania, czy

tak pojmowana medycyna będzie stosowana w ogóle, lecz zastanawiają się, kiedy zostanie rozpowszechniona w praktyce klinicznej.

Korzyści i koszty społeczne

Obok dużego optymizmu i nadziei związanych z medycyną „szytą na miarę” pojawiają się obawy związane z aspektem etycznym. Najczęściej podnoszone w tym zakresie kwestie dotyczą ochrony informacji osobowej, ewentualnej dyskryminacji przez firmy ubezpieczeniowe lub pracodawcę osób potencjalnie chorych czy też stygmatyzacji jednostki. Mogą być one decydującym czynnikiem w społecznej akceptacji nowej strategii leczenia, dlatego powinny zostać poddane merytorycznej dyskusji prowadzącej do konkretnych decyzji legislacyjnych. Duże wątpliwości mogą również wzbudzać ewentualne koszty wprowadzenia medycyny personalizowanej. W tym przypadku niezbędne jest kompleksowe spojrzenie na problem skuteczności i bezpieczeństwa rozpowszechnionych obecnie terapii oraz chęć i możliwości inwestowania w innowacyjne technologie. W tym konkretnym przypadku należy z całym naciskiem zwrócić uwagę, że bardzo znaczny koszt diagnostyki może być zrekompensowany poprzez celowe i efektywne stosowanie środków terapeutycznych. Współczesne biofarmaceutyki (jak hormony, przykładowo interferony i interleukiny) są bardzo drogie. Nieefektywne, a zatem niepotrzebne (lub w niewłaściwej dawce) stosowanie kosztownych leków to marnotrawstwo. W konsekwencji wykorzystania technik proteomiki i transkryptomiki na potrzeby medycyny personalizowanej możliwe staje się zoptymalizowanie wykorzystania możliwości medycyny zarówno w aspekcie ekonomicznym, jak i społecznym.

Medycyna 2050

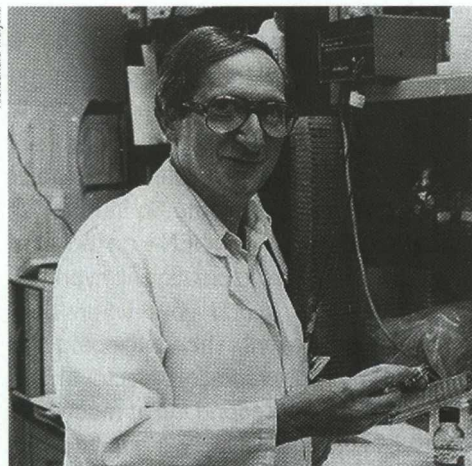
Personalizacja medycyny jest procesem nieodwracalnym, którego korzyści możemy obserwować już dziś, a potencjalne zyski trudno przeceniać. Doskonałym zobrazowaniem tej sytuacji jest komunikat Komisji Wspólnot Europejskich z 10.12.2008 r., który zawiera deklarację wspierania badań naukowych w dziedzinie farmacji: „Wraz z pojawieniem się nowych technologii, takich jak farmakogenomika oraz indywidualne dla każdego pacjenta modelowanie i symulowanie przebiegu choroby, zbliżamy się do medycyny

personalizowanej. W dłuższej perspektywie lekarze będą mogli wykorzystywać informacje genetyczne, aby dobrać właściwe leki, określić właściwą dawkę i czas podawania. Dziedzina ta wpływa już na strategię przedsiębiorstw, opracowywanie badań klinicznych i sposób przepisywania produktów leczniczych. Choć jest zbyt wcześnie, aby stwierdzić, czy technologie »omiczne« rzeczywiście zrewolucjonizują ten sektor, Komisja śledzi je z uwagą i rozważy możliwe sposoby wspierania ich rozwoju”. Jako jeden z głównych celów Komisja wyznaczyła przedstawienie do 2010 r. sprawozdania na temat ewentualnego zastosowania technologii „omicznych” w badaniach naukowych oraz w rozwoju farmacji. Nie wiemy dzisiaj, jaka będzie medycyna w 2020 r. lub 2050 r., jednak z całym przekonaniem można stwierdzić, że będzie inna niż obecnie. Przesłanki naukowe, ekonomiczne i społeczne wskazują, że medycyna „na miarę” to prawdopodobne rozwiązanie. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

- Snyderman R., Yoediono Z. (2006). Prospective care: a personalized, preventative approach to medicine. *Pharmacogenomics*, 7, 5–9.
- Ludwig J.A., Weinstein J.N. (2005). Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nature Reviews Cancer*, 5, 846–856.
- Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego, Rady, Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów, Bezpieczne, innowacyjne i dostępne leki: nowe perspektywy dla sektora farmaceutycznego, KOM (2008) 666 wersja ostateczna.

Aleksandra Malyska



Przełomowe odkrycia przyczyniły się do nieodwracalnej zmiany w postrzeganiu i wykorzystywaniu diagnostyki we współczesnej terapii wielu chorób. Dr Sidney Pestka ponad trzydzieści lat temu zaproponował mechanizm działania interferonu – dziś jednego z najczęściej stosowanych biofarmaceutyków

