

Badania genetyczne spowszednieją i staniają

Medycyna spersonalizowana

Marek Zagulski

Ponad 20 proc. produktów medycznych dostępnych na świecie wytwarza się z wykorzystaniem metod opartych na genetyce. Znajdują one zastosowanie zarówno w diagnostyce, jak i w leczeniu. Już dzisiaj agencje HTA (w tym polska AOTM) uzależniają refundację procedur medycznych od badania molekularnego pacjenta. To zwiększa zapotrzebowanie na te badania. Prognozuje się, iż przyniosą one w najbliższych latach duży wzrost wartości rynku diagnostyki molekularnej, co spowoduje zapewne także ostrą konkurencję i w konsekwencji obniżkę cen.

Diagnostyka molekularna to dość duży sektor i w gruncie rzeczy... nic nowego. Od lat takie badania są niezastąpionym narzędziem wykorzystywanym w medycynie sądowej oraz kryminalistyce. Obejmują wykrywanie wielu schorzeń infekcyjnych i inwazyjnych, chorób o podłożu genetycznym oraz dziedzicznym, a także predyspozycji do nowotworów. Stwarzają ogromną możliwość wykrywania i planowania profilaktyki różnego rodzaju schorzeń – od zapalenia wątroby typu C i B, chorób układu krążenia, po przy-

padłości neurologiczne. Stosowanie badań genetycznych zmieniło podejście do diagnostyki w wielu dziedzinach medycyny. W przyszłości najprawdopodobniej będą one stanowić rutynową procedurę w ustalaniu przyczyn zachorowania.

Z laboratorium pod strzechy

Dynamiczny rozwój diagnostyki molekularnej należy tłumaczyć pojawieniem się nowych metod analizy oraz wypracowaniem nowoczesnych technologii.

Dzięki postępowi technologicznemu w dziedzinie sekwencjonowania DNA, a zwłaszcza upowszechniającej się możliwości odczytywania całych genomów ludzkich, powstały *personal genomics* i spersonalizowana medycyna, zawierające w sobie także nowo powstałe poddyscypliny – farmakogenomikę i nutrigenomikę. Dzięki nim jesteśmy u progu wyłonienia się nowego zastosowania biotechnologii. Ma ona znaczący wpływ



na adaptowanie zaawansowanych metod leczenia, dopasowanych do potrzeb konkretnej osoby – terapii enzymatycznej i genowej, inżynierii tkankowej, analizy biomarkerów do oceny przebiegu choroby.

Kierunki rozwoju

Kierunki rozwoju nowoczesnej diagnostyki to nadzieja dla pacjentów na całym świecie, a równocześnie całkowicie nowe spojrzenie na medycynę i wykorzystywane przez nią narzędzia. Nowe perspektywy mogą pojawić się w najbliższym czasie, gdyż zdecydowana większość badań diagnostycznych w zakresie nowotworów i infekcji opiera się na analizie kwasów nukleinowych – materiału genetycznego. Większość z nich związana jest z wykorzystywaniem metod powielania DNA do celów diagnostycznych, co pozwala przeprowadzać badania jakościowe (czyli ustalić przyczynę), a także badania ilościowe, umożliwiające monitorowanie leczenia. Zaletą stosowania nowoczesnych metod diagnostyki molekularnej jest tak dużo, że niektóre klasyczne możemy uznać nie

„ Zdecydowana większość badań diagnostycznych w zakresie nowotworów i infekcji opiera się na analizie kwasów nukleinowych – materiału genetycznego „

tyle za niezbyt skuteczne, ile wręcz archaiczne. Choć oczywiście pewnie nigdy medycyna nie zrezygnuje na przykład z podstawowej analizy krwi.

Wykorzystanie diagnostyki molekularnej

Nowoczesne metody diagnostyczne to jedna z najprężniej rozwijających się dziedzin biotechnologii. Zaawansowane badania genetyczne to nie tylko możliwość stworzenia profesjonalnej charakterystyki schorzeń, ale przede wszystkim szansa na lepszą i doskonałą profilaktykę. Medycyna spersonalizowana daje możliwość leczenia wielu chorób z zastosowaniem nowej generacji leków. Spersonalizowaną terapię w skrócie można określić jako dopasowaną nie tyle do danej choroby, ile do konkretnego pacjenta. Prowadzi to do zerwania z klasycznym podejściem polegającym na stosowaniu jednej metody leczenia u wszystkich pacjentów z danym schorzeniem. Lekarze, dzięki rozwojowi nowoczesnej medycyny, zaczynają rozumieć, iż w wielu wypadkach nie ma uniwersalnej terapii. Dlatego tak ważny jest rozwój metod ukierunkowanych na pacjenta. W wielu krajach staje się to wzorcową koncepcją w ochronie zdrowia.

„ Potencjalnymi klientami firm oferujących diagnostykę molekularną są wszyscy. W pierwszej kolejności będą to osoby chore lub z ujawnionymi schorzeniami w najbliższej rodzinie „

Personal genomics (spersonalizowana medycyna)

Podstawą analizy indywidualnej jest poznanie kompletnej „instrukcji obsługi” i budowy każdego z nas – osobistej sekwencji genomu. Obecnie diagnostykę genetyczną wykonuje się w chwili zaistnienia problemu związanego ze zdrowiem lub prokreacją, który może mieć podłoże genetyczne, albo na podstawie analizy rodowodu obciążenia rodzinnymi. Lekarz,

„ Badania genetyczne nie są tanie. Są jednak doskonalsze od stosowanych dotychczas, pozwalają na skuteczniejszą terapię. W ostatecznym rachunku okazuje się, że ten typ diagnostyki po prostu bardziej się opłaca „



fot. images.com/Corbis

„ W wypadku chorób nowotworowych i chorób serca coraz bardziej oczywiste wydaje się, że nowe, skuteczne terapie będą dostępne tylko dzięki zastosowaniu farmakogenetyki „

najczęściej genetyk kliniczny, wypisuje skierowanie, sugerując zbadanie tego lub innego genu, czasem mutacja jest wykrywana, czasem nie i wtedy często trzeba zbadać kolejny i kolejny gen. Wynik pozytywny – znalezienie mutacji w określonym genie – oznacza bardzo wysokie prawdopodobieństwo rozwoju choroby. Wynik negatywny w jednym genie nie wyklucza natomiast obecności groźnej mutacji w innym. Dodatkowym problemem jest to, że wciąż

jeszcze używa się trochę tańszych, ale niedokładnych testów genetycznych, które zero-jedynkowo odpowiadają na pytanie o obecność ściśle określonej mutacji dominującej w populacji. W efekcie wynik negatywny może być fałszywy dla kilku lub kilkunastu procent przebadanych pacjentów. Na szczęście od kilku lat nawet w Polsce możemy zbadać geny za pomocą bezpośredniej techniki sekwencjonowania (odczytywania kodu) DNA.

Przyszłość

Decyzję o rozpoczęciu leczenia w coraz większym stopniu podejmuje się na podstawie wyniku badania diagnostycznego. Od dawna jednak wiadomo, że czynniki genetyczne w dużym stopniu wpływają na skuteczność terapii. Medycyna spersonalizowana znajduje największe zastosowanie w onkologii. W leczeniu nowotworów stosuje się coraz więcej leków działających na konkretne białko, od którego zależy rozwój choroby. Stosowanie takich metod ma jednak sens tylko u pacjentów, u których występuje mutacja odpowiedzialna za chorobę. Aby to stwierdzić, należy wykonać badanie genetyczne. Nie są one tanie, lecz biorąc pod uwagę cechy docelowych preparatów, okazuje się, że ten typ diagnostyki po prostu bardziej się opłaca.

Według badań brytyjskich indywidualne podejście do leczenia, oparte na *personal genomics*, powoduje zmianę decyzji o stosowanej terapii w połowie przypadków. Jest to korzystne dla pacjentów, gdyż minimalizuje działanie niepożądane leczenia, które i tak będzie nieskuteczne. Dodatkowo zwiększa oszczędności państwa – wyklucza bowiem bezzasadne stosowanie drogich leków. Zrozumienie tego mechanizmu i rozwój nowoczesnej medycyny nie są możliwe bez wsparcia nowoczesnej diagnostyki molekularnej.

Tworzenie medycyny spersonalizowanej na nowe wyzwania dla rynku farmaceutycznego. Od lat lekarze obserwują różną reakcję pacjentów na tę samą terapię. Od kiedy wiadomo, że to DNA odpowiada za różnice biologiczne między ludźmi, stało się jasne, że inna reakcja na leczenie farmakologiczne związana jest z naszymi genami. W ten sposób powstała farmakogenetyka. Jej rozwój to kolejny krok w kierunku dopasowania leku do potrzeb pacjenta pod kątem choroby oraz uzależnionej od genów reakcji na lek. Już teraz wzrasta ich znaczenie terapeutyczne. Środki farmakogenetyczne zdobywają coraz bardziej znaczącą pozycję i mają szansę stać się istotną częścią rynku farmaceutycznego.

Terapia celowana

Medycyna spersonalizowana to również szansa na rozwój terapii ukierunkowanej – celowanej (szacuje się, że wartość tego rynku wzrośnie z 5 mld USD w 2004 r. do 20 mld USD w 2014 r.). Dla firm farmaceutycznych i biotechnologicznych atutem tej tera-

pii jest to, że umożliwi ona lepsze i bardziej skuteczne leczenie. W wypadku chorób nowotworowych i chorób serca coraz bardziej oczywiste wydaje się, że nowe, skuteczne kuracje będą możliwe tylko dzięki zastosowaniu farmakogenetyki.

Genetyka dla każdego

Potencjalnymi klientami firm oferujących diagnostykę molekularną są wszyscy. Oczywiście, w pierwszej fazie będą to osoby chore lub z ujawnionymi schorzeniami w najbliższej rodzinie. Na najczęściej występujące schorzenia genetyczne cierpi kilka procent populacji. Na przykład tzw. choroby rzadkie dotyczą takiej liczby różnych genów, że razem dotykają ponad 30 mln ludzi w Europie. Diagnostyka molekularna adresowana jest również do osób szukających rozwiązania problemów związanych z niemożnością posiadania potomstwa. W wielu wypadkach niepłodności idiopatycznej (o niewyjaśnionej przyczynie) badania genetyczne umożliwiają zdiagnozowanie problemu medycznego i pozwalają na ocenę ryzyka spłodzenia potomstwa z chorobą genetyczną po zastosowaniu procedur wspomaganego rozrodu (*in vitro*). Również prowadzony przez Ministerstwo Zdrowia program badań przesiewowych noworodków, którego część genetyczna jest wykonywana w firmie Genomed, daje nadzieję, że w przyszłości genomy wszystkich nowo narodzonych dzieci będą badane w poszukiwaniu niebezpiecznych mutacji. Pozwoli to na szybkie wykrycie choroby i wdrożenie odpowiedniego postępowania leczniczego.

Wizja

Farmakogenetyka, farmakogenomika i nutrigenomika stawiają w gronie potencjalnych klientów wszystkich, których interesuje przewidywanie problemów zdrowotnych wynikających z ewentualnych słabych punktów w ich kodzie genetycznym. Dzięki postępowi medycyny żyjemy dłużej, a standard życia się poprawił. Niestety, to wydłużenie powoduje ujawnienie się defektów genetycznych (np. dopóki ludzie żyli do 50 lat, choroby nowotworowe były rzadkością, obecnie 90 proc. zachorowań na raka dotyczy ludzi powyżej 50. roku życia). Niezaplanowane przez naturę wydłużenie życia prowadzi do ujawnienia się wielu błędów genetycznych, maskowanych przez młody, sprawny organizm. W rezultacie mamy do czynienia z genetycznymi chorobami wieku starczego, jak na przykład zwyrodnienie plamki prowadzące do stopniowej utraty wzroku (choroba ta dotyka 30 proc. populacji po 70. roku życia).

Związane z naszą cywilizacją dodatkowe czynniki mutagenne – wszechobecna chemia, nadmiar ultrafioletu, używki, zanieczyszczenie powietrza i niewłaściwa dieta – zwiększają gwałtownie liczbę mutacji przekazywanych w genomach. Wszystko to powinno prowa-

„ Dobra informacja jest taka, że rozwój diagnostyki molekularnej nie wymaga znaczących inwestycji aparaturowych. Zła natomiast, iż potrzeba do niej wysokiej klasy, a więc drogich, fachowców ”

zić do zwiększonego zainteresowania stanem naszych genów oraz profilaktyką, zanim w niedalekiej przyszłości będziemy mogli naprawiać wykryte uszkodzenia technikami terapii genowej.

W Polsce

Diagnostyka molekularna w Polsce jest dziedziną rozwijającą się niezwykle dynamicznie. Dobrą informacją jest to, że jej rozwój nie wymaga znaczących inwestycji aparaturowych, a złą, że potrzebni są wysokiej klasy fachowcy. Nasz system edukacji i nauki kształci zbyt mało specjalistów – pracuje zaledwie około 50 diagnostów genetyków oraz 50 lekarzy genetyków klinicznych. Nie mamy natomiast żadnych bioinformatyków, specjalizujących się w ukierunkowanej na diagnostykę analizie genomów. Wyszkolenie tych ludzi spoczywa na barkach firm. Państwowe instytucje naukowe reagują na zmiany w światowej medycynie i genomice z charakterystyczną opieszałością. W tym roku zostanie w Polsce zainstalowanych kilka maszyn genomowych II generacji. Czy usłyszymy w najbliższym czasie jakieś wieści o dokonanych za ich pomocą odkryciach? Raczej nie, utarło się w naszym kraju, że sukcesem jest już sam zakup najnowszych technologii i najczęściej jest to sukces ostatni. Nowoczesna genomika i medycyna spersonalizowana wymagają współdziałania interdyscyplinarnych zespołów fachowców, ludzi z wieloletnim doświadczeniem: biologów molekularnych – specjalistów od genomiki, diagnostów medycznych ze specjalizacją genetyka, lekarzy genetyków i bioinformatyków ze specjalizacją genomika.

Pełny rozwój diagnostyki molekularnej w Polsce wymaga jednak innowacyjnego podejścia. Niezbędne są rozwiązania formalne oraz wsparcie państwa nie tyle w zakresie intensywności prac wdrożeniowych, ile rozwoju krajowych firm, które działają, opierając się na własnych patentach, lub są pionierami we wdrażaniu najnowocześniejszych technologii.

Autorem tekstu jest dr hab. Marek Zagulski, prezes zarządu Genomed sp. z o.o. Brał udział w dwóch międzynarodowych projektach sekwencjonowania genomów: drożdży (1992–1996) i pantofelka (2004–2006), zakończonych publikacjami w Nature. Jest współautorem 22 publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej (łączny impact factor czasopism 2009: 152, cytowane ponad 1100 razy).