

Streszczenie wykładu: „MEDYCYNA W CZASACH GENOMOWYCH”

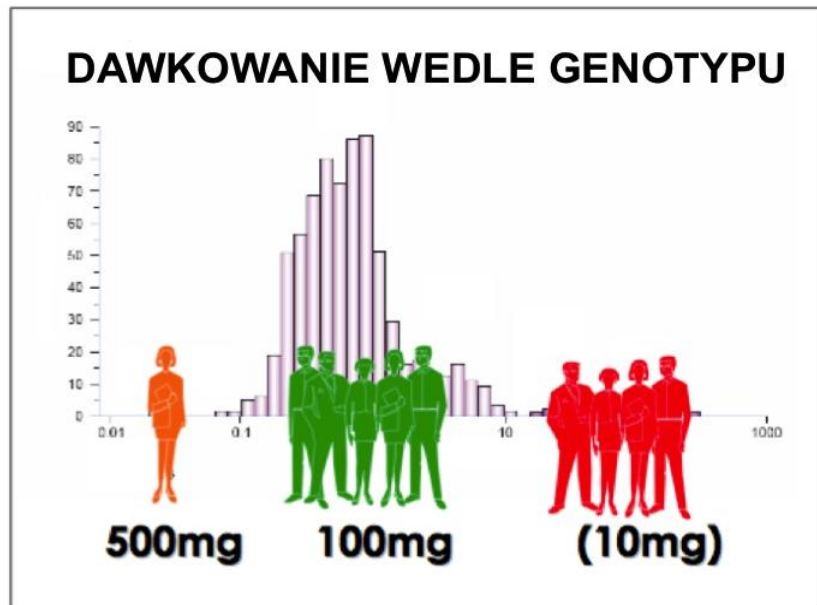
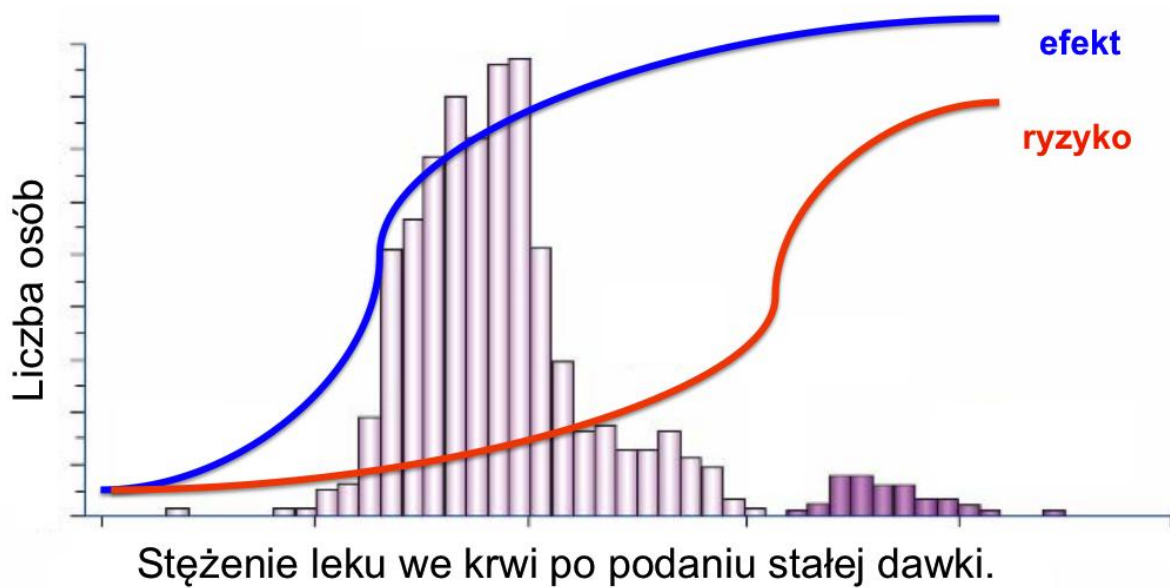
Medycyna oparta na analizach materiału genetycznego człowieka i powstających na jego matrycy produktów, czyli medycyna spersonalizowana, jest medycyną przyszłości, a jej rozwój możemy obserwować już od kilku lat. Ogromna większość chorób, w tym wszystkie choroby cywilizacyjne, powodowana jest przez czynniki genetyczne, bądź też przez współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych. Wykorzystując najnowsze zdobycze nauki i technologii, medycyna genomowa koncentruje się na diagnostyce molekularnej, a także na określaniu ryzyka zapadnięcia na daną chorobę u danego pacjenta. Dokładne scharakteryzowanie przyczyn rozwoju danej choroby pozwoli na zaprojektowanie terapii odpowiadającej potrzebom indywidualnego pacjenta, a także na określenie szans na jego całkowite wyleczenie.

Materiałem genetycznym człowieka jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), który znajduje się w jądrze każdej komórki, tworząc jej genom. DNA jest materiałem, na matrycy którego powstaje każda część organizmu człowieka, a informacja w nim zakodowana nazywana jest informacją genetyczną. Przepływ informacji genetycznej (ekspresja genu) następuje od DNA, przez RNA (kwas rybonukleinowy) po białko, które jest budulcem komórek. Podstawową jednostką dziedziczenia warunkującą określoną cechę jest gen. Informacja genetyczna jest zapisana w DNA za pomocą jego sekwencji, czyli układu specjalnych cegiełek – nukleotydów. Zmiana nawet pojedynczego nukleotydu, czyli mutacja, może mieć dla organizmu poważne konsekwencje. Badając przyczyny procesów chorobowych, poza samą sekwencją DNA coraz większą uwagę zwraca się na produkty, które powstają na matrycy DNA (różne RNA czy białka), oraz na poziom ich ekspresji, czyli ilość danego produktu w komórce. W licznych chorobach obserwuje się zmienioną – zwiększoną bądź obniżoną w porównaniu ze stanem fizjologicznym – ilość produktów różnych genów. Określenie molekularnych (genetycznych) przyczyn choroby wymaga zatem poznania sekwencji DNA pacjentów oraz określenia ilości produktów genów, które potencjalnie mogłyby być zaangażowane w rozwój danego procesu chorobowego. Taką informację można wykorzystać zarówno do określenia swoistych markerów umożliwiających zdiagnozowanie choroby, jak i do opracowania terapii celowanych, których specyficzność polega na wybiórczym działaniu na szlaki molekularne, zaangażowane w proces chorobowy.

Perspektywa stworzenia dokładnej mapy genetycznej każdego człowieka stała się realna w 2003 r., kiedy opublikowano kompletne wyniki sekwencjonowania ludzkiego genomu. Od tego momentu metody sekwencjonowania są stale udoskonalane, poznawane są genomy kolejnych osób, dzięki czemu możliwe jest stworzenie bazy „referencyjnych” sekwencji DNA, na podstawie których możliwa jest identyfikacja mutacji leżących u podstaw konkretnego procesu chorobowego. Dziś wiadomo, że genom człowieka budowany jest przez ok. 2,8 miliarda par nukleotydów co oznacza, że gdyby udało się rozwinąć DNA pojedynczej komórki, długość nici wyniosłaby ok. 2m. Co interesujące, różnica w sekwencji nukleotydów w DNA, jaka występuje pomiędzy dwiema niespokrewnionymi osobami, wynosi mniej niż 0,1%. Funkcja większości genomu jest nadal nieznana, choć każdy kolejny rok przynosi nowe informacje na temat znaczenia biologicznego coraz większej liczby genów i ich produktów, co umożliwi powiązanie mutacji z konkretnymi objawami chorobowymi. Porównanie sekwencji DNA i poziomu ekspresji genów pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami, umożliwi poznanie szlaków, które ulegają zaburzeniu w danej chorobie. Konsekwencją odszyfrowywania roli kolejnych części ludzkiego genomu oraz rozwoju coraz doskonalszych metod diagnostycznych będzie projektowanie nowych i coraz doskonalszych testów genetycznych.

Na podstawie wyników testów molekularnych identyfikujących zmianę genetyczną, której efektem jest rozwój choroby, możliwe staje się wdrażanie terapii genowych, rozwój farmakogenetyki i dostosowywania sposobu leczenia do potrzeb konkretnego pacjenta. Już teraz, szczególnie w chemioterapii, używane są leki, które zostały opracowane jako odpowiedź na konkretne zmiany genetyczne. Za niemal 20% nowotworów piersi współodpowiedzialna jest zwiększona ilość białka HER2, którego rolą jest przekazywanie sygnału biologicznego do wnętrza komórki. Nowotwory charakteryzujące się wzrostem poziomu białka HER2 przejawiają względną oporność na chemioterapię i wymagają wprowadzenia terapii celowanej za pomocą herceptyny bądź lapatynibu. Leki te są specyficznym ukierunkowane na obniżanie poziomu białka HER2. Jak widać z powyższego przykładu, specyficzność terapii celowanej powoduje, że zadziała ona wyłącznie u pacjenta, u którego występuje zmiana genetyczna, na którą dana terapia została zaprojektowana. W konsekwencji, terapia celowana nie zadziała u osoby, która cierpi na chorobę o takich samych objawach, ale innym podłożu genetycznym. Dlatego tak istotna jest możliwość wykonywania analizy genetycznej indywidualnych pacjentów i projektowanie sposobu leczenia w oparciu o wyniki otrzymane w takiej analizie. Dodatkowo, istnieje wiele chorób, których podłoże genetyczne nie jest znane. Pacjenci cierpiący na tego typu schorzenia są właściwie leczeni po omacku – u jednych wybrana terapia zadziała, u innych nie spowoduje żadnych zmian, u innych doprowadzi do pogorszenia stanu zdrowia.

Dobrym przykładem dostosowywania sposobu leczenia do potrzeb konkretnego pacjenta jest intensywnie rozwijająca się farmakogenomika, której celem jest poznanie wariantów genów, od których zależy tempo wchłaniania, aktywizowania i usuwania z organizmu konkretnego leku. Po podaniu standardowej dawki leku, w zależności od sekwencji DNA pacjenta, u jednego chorego uzyskamy wysoki poziom farmaceutyku (szansa na pozytywny efekt terapeutyczny, ale również zwiększone ryzyko działań niepożądanych), a u drugiego chorego niski poziom (brak efektu leczniczego).



Założenia struktury DNA zostały opublikowane przez Jamesa Watsona i Francisca Cricka niespełna 60 lat temu, a technologie namnażania i analiz sekwencji DNA są rozwijane od ok. 35 lat. Podczas kiedy pierwsze sekwencjonowanie genomu człowieka realizowane w ramach Human Genome Project trwało ok. 10 lat i kosztowało ok. 300 milionów dolarów, obecnie pojedynczy genom człowieka można zsekwencjonować w czasie kilku dni za cenę kilku tysięcy dolarów. Wszystkie te dane wskazują, że postęp nauki i technologii w medycynie przebiega w ostatnich latach wręcz skokowo. W rezultacie wizja medycyny, w której każdy pacjent otrzymuje dostęp do pełnej, szybkiej i pewnej diagnostyki oraz leczenia dostosowanego do jego profilu genetycznego, jest coraz bardziej realna.