

Genomed

MEDYCYNĄ SPERSONALIZOWANĄ

Piątek | 9 WRZEŚNIA 2011

Dodatek specjalny

Źródło życia i ewolucji

MAREK ZAGULSKI

Kwas deoksyrybonukleinowy (DNA) występuje we wszystkich otaczających nas organizmach oraz w nas samych (dla człowieka to 2 x 3 mld liter kodu genetycznego - informacji genetycznej, co odpowiada 1,5 terabajtom i stanowi około 0,6 kg naszego ciała). Zapis zawarty w DNA i niesiony przez komórki naszego organizmu jest biologicznym odpowiednikiem oprogramowania komputerowego, zawierającego wszystkie informacje niezbędne do jej budowy, działania czy powielania.

Cała biosfera powstała z pierwotnej komórki dzięki modyfikacjom adaptacyjnym tego oprogramowania. Modyfikacje zapisu genetycznego od pojedynczych mutacji, delecji lub amplifikacji fragmentów kodu aż do kopiowania całego zapisu (duplikowania) były i są efektem błędów przy przepisywaniu informacji genetycznej w procesach podziałów komórkowych. Czynniki środowiskowe, takie jak promieniowanie czy agresywne związki chemiczne, mogły i nadal mogą, obniżając jakość procesu kopiowania, zwiększać liczbę błędów. Liczba mutacji, które świadczą o naszej różnorodności, to 1,6 mln różnic pomiędzy każdym z nas, w tym w sekwencji kodującej geny - około 80 tys.

Ewolucja jest historią zmian DNA. Informacja o genach, dotycząca całej biosfery, jest dziedzictwem ludzkości. Genom każdego z nas jest dziedzictwem przekazanym przez przodków. „Dobre” czy „złe” geny, które dostaliśmy za pośrednictwem rodziców, decydują o naszym życiu. Cechy naszego organizmu, takie jak wygląd, zdolności, podatność na choroby, odpowiedź na leczenie czy nawet w pewnej części cechy charakteru, które uważamy za naturalne, powstały w wyniku wymieszania cech naszych przodków.

Najpotężniejsze banki genów mają obecnie postać informatyczną. Dzięki rozwojowi procesu odczytywania DNA (sekwencjonowania) już w latach 80. zeszłego wieku powstały serwery zbierające napływające od naukowców z całego świata odczytane fragmenty zapisu DNA różnych organizmów (np. GeneBank). Tempo rozwoju technik odczytywania sekwencji DNA w 2008 roku (<http://medgadget.com/2011/05/dna-sequencing-beating-moores-law.html>) przekroczyło tempo rozwoju wydajności procesorów. W chwili obecnej w GeneBanku jest zdeponowanych ponad 126 mld odczytanych liter informacji genetycznej.

Wraz z rozwojem technologii nauczyliśmy się odczytywać całe genomy. Rozpoczynając od genomu drożdży w 1996, poprzez genom człowieka, obecnie w bazach danych mamy prawie 10 000 genomów. Projekt sekwencjonowania genomu człowieka, który trwał w latach 2001 - 2007, był wykonywany jeszcze z wykorzystaniem starej technologii (tzw. maszyn I generacji). Odczytanie 2 x 3 mld liter kodu i ustalenie ich kolejności trwało 6 lat i kosztowało ponad 3 mld \$. Pojawienie się pierwszych maszyn II generacji skróciło ten proces do 1 roku i obniżyło cenę do 1 mln \$ (kwiecień 2008 - publikacja genomu Jamesa Watsona, laureata Nagrody Nobla). W chwili obecnej koszt sekwencjonowania genomu człowieka w ramach większych projektów to około 5000 \$, a czas wykonania - 7 dni.

Ze względu na błyskawiczne tempo rozwoju sekwencjonowania, a zwłaszcza liczbę maszyn

REKLAMA

0678394/A



Innowacyjna firma GENOMED robi śmiały krok w kierunku medycyny spersonalizowanej...

Jeśli jesteś osobą, u której występuje choroba o nieznanym etiologii, zwłaszcza jeśli objawy tej choroby sugerują podłoże genetyczne lub też choroba występuje w Twojej rodzinie, zapraszamy do Poradni Genetycznej NZOZ GENOMED (tel. 22 498 2 498, 22 644 60 19, www.genom23.pl)

Proponujemy wykonanie pełnego badania genetycznego z wykorzystaniem najnowszej technologii sekwencjonowania części kodującej genomu człowieka. Badania mają na celu wykrycie podłoża genetycznego schorzeń, co umożliwi w przyszłości wprowadzenie skutecznej terapii i profilaktyki.

Zakwalifikowani kandydaci* po wykonaniu badania otrzymają raport o zidentyfikowanych zmianach. Możliwe będzie aktualizowanie danych genetycznych zgodnie z najnowszą wiedzą. Jest to wstęp do tworzenia świata medycyny spersonalizowanej, w której pacjent będzie otaczany opieką stosownie do posiadanej, unikalnej informacji genetycznej.

Badania będą wykonane w ramach projektu współfinansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego - Innowacyjna Gospodarka (POIG 1.4-4.1.) "Zastosowanie technologii odczytywania pełnych genomów ludzkich w diagnostyce medycznej".

*Firma zastrzega sobie prawo wyboru 10 kandydatów.

II generacji, trudno dziś określić, ile indywidualnych genomów ludzkich zostało już odczytanych i jest analizowanych. Prawdopodobnie na dzień dzisiejszy jest to kilka tysięcy genomów, w roku przyszłym będzie ich kilkadziesiąt tysięcy.

Samo odczytanie genomu indywidualnego pacjenta niczego nie wnosi. Proces analizy odczytu poprzez rozpoznanie indywidualnych różnic, zidentyfikowanie tych, które mają wartość diagnostyczną (ok. 70 000), ustalenie ich istotno-

ści klinicznej, następnie porównanie z bazami zawierającymi informacje na temat ponad 4000 jednostek chorobowych, wreszcie przygotowanie raportu z wykonanej analizy wraz z interpretacją adekwatną do aktualnego stanu wiedzy medycznej, jest żmudny i wymaga doskonałej współpracy ekspertów z dziedziny biologii molekularnej, informatyków, diagnostów i lekarzy. O ile możemy prognozować, że już w przyszłym roku cena sekwencjonowania naszego genomu może spaść do 1 tys. dolarów, o tyle walidacja proce-

su przetwarzania informacji istotnej z punktu widzenia medycznego jest jeszcze w powijakach. Rozwój informatycznych zintegrowanych systemów analizy genomów, opartych na Artificial Intelligence, jest w tej chwili najważniejszym wyzwaniem wszystkich firm i ośrodków naukowych zajmujących się diagnostyczną stroną technologii genomowej.

Genomed S.A., ul. Ponczowa 12, 02-971 Warszawa, tel. 22 644 60 19, www.genomed.pl, info@genomed.pl

Terabajty danych

ROZMOWA | Dr hab. Anna Boguszewska-Chachulska,
dr Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska
i dr hab. Marek Zagulski



Anna Boguszewska-Chachulska



Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska



Marek Zagulski

Czy poznanie genomu człowieka może wpłynąć na poprawę stanu zdrowia i jakości naszego życia?

DR HAB. MAREK ZAGULSKI: Tak, ale dotąd trudno było to osiągnąć ze względu na ograniczone możliwości technologiczne. Dotychczas badania genetyczne dotyczyły pojedynczych genów lub nawet ich fragmentów, których zmiany (mutacje) wiążą się z występowaniem określonej choroby. Diagnostyka kilkunastu lub kilkudziesięciu chorób o podłożu genetycznym jednocześnie wiązała się z ogromnymi nakładami finansowymi i czasowymi.

DR HAB. ANNA BOGUSZEWSKA-CHACHULSKA: Najważniejsze jest to, że badając całe genomy, czyli cały materiał genetyczny poszczególnych organizmów – a to właśnie robimy w naszej firmie – możemy sprawdzić jednocześnie, w których konkretnych genach pojawiają się błędy.

Często się pojawiają?

M.Z.: Codziennie w naszym organizmie powstaje około dziesięciu komórek, które niezniszczono mogłyby dać początek nowotworom. Organizm ma jednak swoisty system kontroli i naprawy, który na co dzień radzi sobie z uszkodzeniami genów. Raz na jakiś czas, pod wpływem np. promieniowania albo infekcji wirusowej,

ten system przestaje właściwie działać i pojawiają się nowotwory.

Ta tendencja pogłębia się z wiekiem?

M.Z.: Tak. Po 50. roku życia spada ogólna wydolność organizmu, który zaczyna prowadzić „gospodarkę kryzysową”. Z czasem komórki są zmęczone, wielokrotnie były odbudowywane. W trakcie tego odbudowywania pojawiają się błędy, po jakimś czasie następuje ich kumulacja. Człowiek umiera więc w chwili, gdy dalsza naprawa organizmu nie jest możliwa. Cywilizacja przedłuża nam życie, ale natura nie stworzyła nas tak, byśmy żyli długo po 40. roku życia. Z punktu widzenia ewolucji jesteśmy przydatni do chwili, gdy wydamy na świat i wychowamy potomstwo. Możemy przedłużyć sobie życie dzięki odpowiednim nawykom, diecie, profilaktyce zdrowotnej.

Badają więc państwo poszczególne geny, by znaleźć choroby?

DR AGNIESZKA SOBCZYŃSKA-TOMASZEWSKA: Naukowcy odkryli już wiele chorób, które wywołują błędy konkretnych genów. Analizujemy więc DNA, by stwierdzić, czy te właśnie jego fragmenty są uszkodzone.

A.B.C.: Pobieramy krew pacjenta, z której izolujemy materiał genetyczny w śladowych ilościach, powielamy wybrane fragmenty genomu do ilości

mikrogramowych i odczytujemy zawarte w nich informacje. Wybieramy geny wywołujące konkretną chorobę, którą u pacjenta podejrzewa lekarz, lub taką, która wystąpiła kiedyś w rodzinie pacjenta. Jest to diagnostyka pojedynczej choroby. Natomiast badanie dwudziestu kilku tysięcy genów człowieka i szukanie, w którym z nich pojawił się błąd, czyli sekwencjonowanie genomu, to z kolei diagnostyka wielu chorób i element profilaktyki.

Prowadzą państwo takie badania na zlecenie?

A.B.C.: Współpracujemy z ponad 200 ośrodkami naukowymi, instytucjami medycznymi i firmami biotechnologicznymi. Każdy może też zlecić nam przeprowadzenie takich badań indywidualnie.

Niektóre badania genetyczne wykonuje się już jednak rutynowo.

M.Z.: Tak. U wszystkich noworodków w Polsce wykonywane są np. badania przesiewowe na mukowiscydozę, jedną z najczęściej występujących chorób genetycznych. Jeśli okaże się, że dziecko jest chore, natychmiast rozpoczyna się jego leczenie. Wierzę, że za 10 – 15 lat będzie można sekwencjonować całe genomy noworodków i analizować ich predyspozycje genetyczne. Na tej podstawie będzie można stwierdzić, jakie problemy zdrowotne ma całe polskie społeczeństwo. Mamy szczerą informację na temat występowania określonych zmian genetycznych w naszej populacji. Na podstawie takich badań można byłoby stwierdzić np., jakiego rodzaju chorób możemy się spodziewać w naszym społeczeństwie, jakie są nasze unikalne problemy.

A.S.T.: Takie profile genetyczne Polaków powstają już w tej chwili, na przykład na potrzeby diagnostyki mukowiscydozy.

Jak się leczy choroby genetyczne?

A.B.C.: Obecnie tylko w nielicznych przypadkach chorób genetycznych terapia jest możliwa. Jeśli w wyniku mutacji nie działa gen kodujący ważny dla organizmu enzym, stosuje się terapię zastępczą, czyli podaje się pacjentom „dobry”

enzym, który zastępuje szkodliwy produkt uszkodzonego genu. W fenyloketonurii stosuje się dietę ubogą w fenyloalaninę, bo tego aminokwasu organizm chorych nie potrafi zmetabolizować.

A.S.T.: Można też zastępować zmutowane geny zdrowymi – pacjentowi podaje się postać genu bez chorobotwórczych mutacji. Lekarze szukają też leków, które zniwelują efekt mutacji, na przykład u pacjentów z mukowiscydozą. Określone substancje chemiczne, które są obecnie badane, neutralizują efekt mutacji na poziomie syntezy białka.

Państwa badania służą też tym, którzy zastanawiają się, czy ich dzieci będą zdrowe.

A.S.T.: W przychodni genetycznej pracują lekarze genetycy, którzy wyjaśniają pacjentom – aktualnym lub przyszłym rodzicom – schematy dziedziczenia niektórych chorób. Porad genetycznych udzielamy też rodzinom, w których urodziło się już chore dziecko, np. na mukowiscydozę, i przed kolejną planowaną ciążą rodzice chcieliby poznać ryzyko ponownego urodzenia się chorego potomka. Prowadzimy również diagnostykę prenatalną, która pozwala sprawdzić, czy rozwijający się płód jest obciążony chorobotwórczymi mutacjami.

Co się dzieje z materiałem genetycznym przekazanym do badań i z informacjami o genomach osób, które zdecydowały się na ich sekwencjonowanie?

M.Z.: Genomy zapisywane są w formie cyfrowej – każdy z nich zajmuje około 2 terabajtów. Dane, choć należą tylko do właścicieli genomów, zostają u nas – mamy wtedy możliwość sprawdzania na bieżąco, czy gdzieś na świecie nie pojawiła się nowa terapia pozwalająca leczyć zapisane w genomie schorzenie. Oczywiście, badane osoby mogą zastrzec sobie wyłączność dostępu do danych genomowych, jednak nie będą miały wtedy dostępu do aktualizacji interpretacji danych genetycznych zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną.

A co z ochroną danych osobowych?

M.Z.: Informacji o genomach naszych klientów nie będziemy udostępniać publicznie. W przyszłości każdy z genomów będzie zapisywany na osobnym nośniku, a ten będzie odłączony od sieci i zasilania. Będziemy go do nich podłączać tylko podczas pracy nad tym konkretnym genomem.

Kto finansuje badania genomowe prowadzone przez państwa?

M.Z.: Jesteśmy firmą nowych technologii i finansujemy część badań z wypracowanych środków. Musimy prowadzić badania, bo od wprowadzenia w życie ich rezultatów zależy wartość firmy. Oczywiście, nakłady na badania mogą być nieograniczone, ale jako firma notowana na giełdzie musimy zachować złoty środek, generując także zysk. Nasza działalność badawcza podlega więc ścisłym regułom planowania inwestycji i musi zapewnić odpowiednią stopę zwrotu w przyszłości. Staramy się także pozyskać dodatkowe środki z programów UE, grantów badawczych, a nawet z grantów od firm zainteresowanych rozwojem naszej technologii.

A.B.C.: W 2009 r. Genomed uzyskał dofinansowanie z funduszy unijnych na projekt „Zastosowanie technologii odczytywania pełnych genomów ludzkich w diagnostyce medycznej”. Zrealizowaliśmy już znaczną jego część dotyczącą opracowania metod analizy mutacji w 100 genach odpowiedzialnych za choroby dziedziczne, a obecnie mamy możliwość wykonania badań genomowych dla dziesięciu osób i porównania efektywności metody sekwencjonowania genomowego z tradycyjnym podejściem diagnostycznym. To pozwoli nam m.in. opracować i stworzyć system analizy danych genomowych, który w przyszłości będzie wspomagał pracę specjalistów.

—rozmawiała ab

Marek Zagulski, dr hab., prezes zarządu Genomed SA, współzałożyciel firmy
Anna Boguszewska-Chachulska, dr hab., członek zarządu Genomed SA, współzałożycielka firmy
Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska, dr n. med., kierownik NZOZ Genomed

Zespół profesjonalistów i najnowsze technologie

Genomed to jedna z nielicznych w Polsce i na świecie firm, które prowadzą zaawansowane badania ludzkiego genomu – kompletnego materiału genetycznego.

Tę innowacyjną firmę założyła grupa naukowców z kilkunastoletnim doświadczeniem, znaczącymi osiągnięciami w dziedzinie genomiki i publikacjami w międzynarodowych czasopiśmie (m.in. w magazynie „Nature”). Założyciele Genomedu byli zaangażowani w pierwszy projekt genomowy, czyli sekwencjonowanie genomu drożdży.

Zespół Genomedu tworzy dziś grupa biologów molekularnych i diagnostów genetycznych, którzy pracowali i zdobywali doświadczenie zawodowe w renomowanych ośrodkach polskich (np. Instytut Matki i Dziecka) i na świecie. Wspólnie stworzyli w 2009 r. niepubliczny zakład opieki zdrowotnej (NZOZ Genomed). Do zespołu dołączyli też lekarze genetycy kliniczni i od 1 stycznia 2011 r. NZOZ Genomed udziela refundowanych konsultacji specjalistycznych w swojej poradni.

Genomed świadczy usługi analizy DNA i diagnostyki chorób genetycznych opartej na sekwencjonowaniu DNA. Od 2010 r. na

zlecenie Instytutu Matki i Dziecka w ramach ogólnopolskiego programu badań przesiewowych noworodków wykonuje sekwencjonowanie DNA i analizę diagnostyczną genu związanego z mukowiscydozą.

Usługa diagnostyczna obejmuje izolację DNA z krwi, namnożenie wybranych fragmentów genów i ustalenie ich sekwencji, porównanie z bazą danych, aby zidentyfikować potencjalne mutacje, oraz interpretację wyniku wykonaną przez uprawnionego diagnostę.

– Jesteśmy w stanie analizować sekwencje genów w poszukiwaniu praktycznie wszelkich mutacji związanych z chorobami dziedzicznymi. Rozwijana przez Genomed diagnostyka molekularna jest podstawą profilaktyki i leczenia chorób wrodzonych, np. dla terapii enzymatycznej zastępczej lub genowej – mówi dr hab. Marek Zagulski, prezes Genomedu.

Firma uzyskała międzynarodowe certyfikaty European Molecular Quality Network oraz Cystic Fibrosis Network. Laboratorium NZOZ Genomed należy do Sieci Laboratoriów Referencyjnych Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka i jest wpisane na listę laboratoriów prowadzoną przez Krajową Izbę Diagnostów Laboratoryjnych.

By prowadzić diagnostykę genetyczną na najwyższym poziomie i dla możliwie największej liczby klientów, firma zainwestowała w najnowocześniejsze technologie, stworzyła unikalny zespół specjalistów i konsekwentnie dąży do obniżenia kosztów usług. W 2009 r. przychody Genomedu wyniosły 1,7 mln zł. W 2010 r. firma uzyskała prawie 3,9 mln przychodów i 0,3 mln zł zysku netto. 30 grudnia 2010 r. przekształciła się w spółkę akcyjną, a w maju 2011 r. zadebiutowała w alternatywnym systemie obrotu – na rynku NewConnect.

W 2009 r. Genomed otrzymał dofinansowanie z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego (program POIG 1.4-4.1) i realizuje projekt „Zastosowanie technologii odczytywania pełnych genomów ludzkich w diagnostyce medycznej”.

W ramach współpracy z Polsko-Japońską Wyższą Szkołą Technik Komputerowych oraz Instytutem Onkologii w Gliwicach firma bierze udział w organizacji studiów doktoranckich na kierunku bioinformatyka w ramach programu operacyjnego „Kapitał ludzki”, by wykształcić nową kadrę bioinformatyków wyspecjalizowanych w analizie danych genomowych.

W maju tego roku kapituła nagrody Mistrz Biznesu, składająca się z wybitnych przedstawicieli biznesu, mediów i nauki, przyznała spółce Genomed tę nagrodę w kategorii innowacje.



INNOWACYJNA
GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

OPINIA



Edward Wylęgała

Prof. dr hab. n. med., okulista i chirurg, ordynator Oddziału Okulistycznego Szpitala Kolejowego w Katowicach, pierwszy w Polsce przeprowadził operację przeszczepu rąbkowych komórek macierzystych rogówki od spokrewnionego dawcy

Badania genetyczne są wykorzystywane w diagnostyce dziedzicznych schorzeń oka, np. dystrofii rogówki lub siatkówki. Potwierdzają rozpoznanie. W niektórych schorzeniach rogówki jest to obecnie podstawowe badanie potwierdzające diagnozę. Niestety, niektóre schorzenia okulistyczne mają podłoże wielogenowe. Oznacza to, że wiele różnych wariantów genów zwiększa lub zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby. Tak jest w przypadku jaskry oraz zwyrodnienia plamki związane z wiekiem (AMD). Niestety, w tym wypadku nie wykonuje się tego typu badań rutynowo. Problem ten może rozwiązać analiza pełnych genomów.

Na podstawie badań genetycznych można dobrać leczenie schorzeń oczu. Na przykład w AMD odpowiedni układ genów może wpływać na skuteczność zastosowanych leków. Od niedawna prowadzone są badania kliniczne z wykorzystaniem terapii genowej w chorobach okulistycznych. I choć przed nami wciąż daleka droga, pojawiają się pierwsze sukcesy, np. w leczeniu wrodzonej ślepoty Lebera. Można też wymienić zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (retinitis pigmentosa), chorobę Stargarda (najczęstsza postać młodzieńczej dystrofii plamki żółtej), młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki i dziedziczną neuropatię nerwu wzrokowego Lebera. Terapia genowa ma zastąpić wadliwy wariant genu wersją prawidłową, czyli zadziałać na przyczynę choroby. Stosujemy ją np. u pacjentów ze ślepotą Lebera i niektórzy zaczynają po jakimś czasie rozróżniać duże przedmioty. Ale taka terapia nie sprawi, że ci, którzy nic nie widzieli, zaczną nagle czytać. Terapia genowa przydaje się szczególnie w tak rozpowszechnionej chorobie jak jaskra, wobec której jesteśmy obecnie bezsilni.

Profilaktyka chorób genetycznych oczu jest bardzo ograniczona. Ale wiemy np., że osoby obciążone genetycznie zwyrodnieniem plamki powinny szczególnie unikać palenia papierosów. Natomiast pacjenci obciążeni rodzinnym ryzykiem choroby oczu mogą szukać dostępu do badań klinicznych dla nich przeznaczonych. Genetyka to przyszłość okulistyki.

—not. am

Trzy miliardy liter DNA



Chromosomy zbudowane są z podwójnej helisy DNA

Medycyna spersonalizowana to dziedzina medycyny umożliwiająca optymalne wykorzystanie tradycyjnych metod terapeutycznych w leczeniu chorób, a także zastosowanie nowej generacji leków i terapii. Jest to całkowicie nowe podejście zrywające z dotychczasową praktyką leczenia wszystkich pacjentów z danym schorzeniem tą samą metodą lub lekiem i wystandaryzowaną dawką. Pozwala to na uniknięcie niepotrzebnych kosztów leczenia oraz eliminację zagrożenia związanego z wyborem niewłaściwej lub nieskutecznej terapii. Metodą, która umożliwi indywidualne podejście do pacjenta, jest analiza jego genomu.

Genom to zapisane w formie chemicznej podstawowe informacje doty-

czące budowy i funkcjonowania naszego organizmu. Nośnikiem informacji genetycznej każdego żywego organizmu jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA). Informacja genetyczna jest zakodowana w kolejności występowania w łańcuchu DNA czterech budujących go jednostek (nukleotydów) – liter kodu genetycznego – A, C, G, T.

DNA ma strukturę tzw. podwójnej helisy, którą można porównać do drabiny. Każdy szczebel składa się z pary nukleotydów. W genomie człowieka takich szczebli jest ponad 3 mld. Genom człowieka zapisany w formie tekstowej zająłby 400 tomów encyklopedii. Nasz materiał genetyczny upakowany jest w 23 pary chromosomów: od każdego z rodziców dostajemy po jednym chromosomie danej pary. Genom człowieka liczy około 23 tys. genów – regionów DNA zawierających informacje, które

pozwalają organizmowi na wyprodukowanie białek budulcowych i regulatorowych.

Sekwencja (czyli kolejność nukleotydów) w DNA przepisywana jest na sekwencję nukleotydów w tzw. informacyjnym RNA, a ta z kolei na sekwencję jednostek budujących białka – aminokwasów. Kod genetyczny to zestaw reguł określających sposób przetłumaczenia sekwencji nukleotydów na sekwencję aminokwasów w białku.

Mutacje i choroby

Mutacje, czyli zmiany w DNA, powstają w wyniku błędów w kopiowaniu materiału genetycznego (DNA) potrzebnego do powstawania nowych komórek oraz pod wpływem czynników chemicznych i promieniowania. Mutacje przekazane nam przez rodziców i te powstałe w trakcie rozwoju zarodkowego mogą prowadzić do wad rozwojowych lub uszkodzeń metabolizmu. Mutacje powstające na późniejszym etapie, w komórkach budujących nasze ciało, mogą prowadzić do chorób nowotworowych.

W przypadku chorób dziedzicznych w sposób recesywny (np. mukowiscydoza, fenylketonuria) problemy pojawiają się wtedy, gdy obie kopie genów (pochodzące od obojga rodziców) są uszkodzone.

Odrębną grupę stanowią choroby dziedziczone w sposób dominujący (np. choroba Huntingtona, wrodzona łamliwość kości), dla których ujawnienia wystarczy obecność patogennej mutacji w jednej kopii genu. Znamy ok. 6500 genów, których uszkodzenia mogą powodować choroby, i ok. 7 tys. chorób genetycznych. Możliwe jest leczenie tylko nielicznych chorób genetycznych. Dla pięciu tzw. chorób spichrze-

niowych (np. mukopolisacharydoza typu VI, choroby Gauchera i Pompego) dostępna jest enzymatyczna terapia zastępcza. W leczeniu kilku chorób metabolicznych stosuje się diety eliminacyjne. W przypadku większości chorób genetycznie uwarunkowanych najczęściej jedyne możliwe postępowanie polega na profilaktyce i leczeniu objawowym. W niedalekiej przyszłości możliwa stanie się naprawa uszkodzeń w genach, czyli terapia genowa, etapem pośrednim na tej drodze jest wprowadzanie zdrowych wersji genów w postaci komórek macierzystych (transplantacja komórek macierzystych).

Diagnostyka genetyczna

By naprawa uszkodzeń stała się możliwa, konieczne jest zdiagnozowanie błędów w genomie człowieka. Analiza genomu umożliwia identyfikację defektów molekularnych leżących u podłoża wielu chorób. Wykrycie takich mutacji daje możliwość weryfikacji rozpoznania lub podejrzenia choroby.

Zdiagnozowanie mutacji w genomie człowieka można wykonać, korzystając z rozmaitych podejść diagnostycznych. Najważniejsze z nich to testy genetyczne identyfikujące konkretną mutację, mikromacierze (chipy) DNA oraz sekwencjonowanie DNA. Niestety, testy genetyczne pozwalają na wykrycie tylko ściśle określonych mutacji i przechodzą do przeszłości jako metoda najmniej dokładna. Rozwinięciem technologii testów genetycznych jest technologia mikromacierzy. Fragmenty genomu o znanej sekwencji są „przyklejane” do płytki nazywanej chipem, ten zaś zalewany jest roztworem zawierającym DNA osoby badanej. Jeśli DNA osoby badanej jest identyczne z kontrolną sekwencją, zachodzi reakcja, w której generowany jest sygnał świetlny, jeśli natomiast DNA osoby badanej różni się od sekwencji kontrolnej, sygnał

świetlny nie powstaje, sygnalizując obecność mutacji. Mikromacierze pozwalają wykryć tylko 2 mln wariantów genetycznych spośród kilkudziesięciu milionów możliwych. Metoda ta jest nadal niedokładna i pozwala jedynie na wykrycie wariantów uprzednio zidentyfikowanych przez sekwencjonowanie, lecz nie na pełną charakterystykę indywidualnego genomu.

Sekwencjonowanie DNA, czyli odczytywanie kolejności liter w łańcuchu DNA, to metoda, która umożliwiła odczyt ok. 1000 liter DNA w jednej reakcji. Ustępuje ona teraz pola najnowszej technice, o najszerszym spektrum analizowanych błędów genetycznych – sekwencjonowaniu genomowemu umożliwiającemu wykrycie wszystkich możliwych zmian. W tej technologii w czasie jednego eksperymentu odczytywane są miliardy liter informacji genetycznej – cała sekwencja genomu.

Indywidualna terapia

Jednak odczytanie genomu to dopiero początek problemu. Informacja zawarta w genomie uzyskuje znaczenie diagnostyczne dopiero po skrupulatnej analizie wykonanej przez wykwalifikowanych, certyfikowanych fachowców w oparciu o najnowsze informacje z genetycznych baz danych. Na podstawie analizy genomu lekarz będzie mógł zalecić pacjentowi indywidualną terapię lub odpowiednią profilaktykę.

Zmienność naszych genomów jest podstawą indywidualnej odpowiedzi na leki, takie jak preparaty przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwniażdżycowe czy leki stosowane w leczeniu nowotworów. Już obecnie poznanie sekwencji wybranych fragmentów genomu pacjenta jest stosowane przy wyborze leczenia, m.in. w onkologii. Poznanie całego genomu każdego z nas będzie podstawą racjonalnego doboru leków podczas całego naszego życia.

Marek Zagulski, Anna Boguszewska-Chachulska, Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska, Kamila Czarska

Poznać swoją przyszłość

ROZMOWA | dr n. med. Jakub Kłapecki, poradnia genetyczna Genomed



Jaka jest obecnie rola lekarza genetyka?

Genetyk bierze dziś udział w kompleksowej opiece nad chorym, na którą składa się poradnictwo genetyczne, kierowanie diagnostyką, a w przypadku niektórych schorzeń – leczenie lub terapia profilaktyczna. Przykładem może być zespół Marfana (choroba genetyczna tkanki łącznej – „Rz”), w którym istnieją wskazania do podawania leku opóźniającego powikłania. Postawienie właściwej diagnozy ułatwia dalszą opiekę nad pacjentem. W wielu przypadkach profi-

laktyką zajmują się specjaliści innych dziedzin. Np. leczenie diety w fenylketonurii może prowadzić pediatra. Często do ostatecznej decyzji o postępowaniu wymagana jest opinia genetyka. Jego rola będzie rosła, bez genetyki nie może bowiem być mowy o medycynie spersonalizowanej.

Na czym ta medycyna polega?

Na doborze metod leczenia do konkretnego pacjenta, m.in. na podstawie jego cech genetycznych, w tym mutacji warunkujących chorobę albo skuteczność leków. Dotychczasowe metody diagnostyki genetycznej polegały na tym, że u pacjenta z podejrzeniem konkretnej choroby sekwencjonuje się cały gen lub jego fragmenty i sprawdza, czy występuje mutacja odpowiedzialna za to schorzenie. Na tej podstawie można przewidywać np., jak ciężka będzie choroba, i ustalać dalsze postępowanie. Jednak

przyszłością medycyny spersonalizowanej jest sekwencjonowanie genomów (czyli wszystkich genów) poszczególnych pacjentów.

Czemu to służy?

Zaletą metody jest to, że możemy zbadać praktycznie wszystkie geny. Jest to przydatne m.in. wówczas, gdy nie potrafimy określić rodzaju choroby, bo na przykład jej objawy nie są specyficzne. Może to być dziecko z nieprawidłowym wzrostem (niskorosłością) albo osoba, u której obraz kliniczny sugeruje kilka różnych zespołów chorobowych. Normalnie musielibyśmy robić analizy poszczególnych genów i czekać na odpowiedź, a dzięki sekwencjonowaniu genomu uzyskujemy ją od razu. Sekwencjonowanie genomu daje genetykowi wiedzę o wszystkich znanych zmianach w genomie pacjenta i pozwala odkryć faktyczną przyczynę jego choroby.

Czy na dzisiejszym etapie rozwoju nauki może to pomóc w profilaktyce chorób lub ich leczeniu?

Dzisiaj możemy na przykład ocenić predyspozycje genetyczne do niektórych nowotworów warunkujące określoną profilaktykę, a nawet leczenie. Profilowanie genetyczne pomoże też zidentyfikować pacjentów bardziej narażonych na działania niepożądane leku lub takich, u których lek będzie bardziej skuteczny. Sekwencjonowanie genomu pozwala też przewidywać ryzyko wczesnej postaci choroby Alzheimera lub Parkinsona. Jednak w tych i wielu innych chorobach uwarunkowanych przez jeden lub wiele genów nie mamy możliwości leczenia przyczynowego. Wyjątkiem są m.in. genetyczne zaburzenia metaboliczne, w których stosuje się leczenie zastępcze. Na razie nie ma zaaprobowanych terapii genowych, choć trwają nad nimi intensywne prace.

Kto jeszcze może skorzystać z badania całego genomu?

Np. pacjenci albo ich bliscy, którym lekarze nie byli w stanie postawić diagnozy. W połowie przypadków niepełnosprawności intelektualnej nie potrafimy ustalić przyczyny. Wiadomo jednak, że mogą za nią odpowiadać mutacje w różnych genach.

Czy takie badanie ma sens, skoro wiadomo, że nie możemy pomóc niepełnosprawnemu dziecku?

Nawet wówczas rodzice często chcą poznać przyczynę. Identyfikacja mutacji, która nie była zależna od ich zachowań, pomaga sobie poradzić z poczuciem winy. Albo jeśli okaże się, że ryzyko takiej samej mutacji u drugiego dziecka jest bardzo małe, rodzice łatwiej zdecydują się na drugiego potomka.

Zatem wyniki sekwencjonowania genomu mogą wpływać na plany prokreacyjne pary?

Oczywiście. Na podstawie wyników możemy określić również tzw. nosicielstwo, czyli sprawdzić, czy pacjent jest nosicielem mutacji, która może mieć znaczenie dla potomstwa – na przykład, czy dziecko urodzi się z mukowiscydozą. Ale to, czy rodzice chcą wcześniej poznać takie ryzyko, często zależy od ich postawy.

Czy na podstawie sekwencji genomu można będzie zalecać pacjentom profilaktykę zdrowotną?

Już teraz na podstawie profilu genetycznego możemy dawać wskazówki zdrowotne. W przyszłości, dzięki rozwojowi nauki, można będzie ocenić np., że ktoś ma wysokie ryzyko otyłości lub cukrzycy i powinien już od najmłodszych lat stosować ścisłą dietę, a nie cze-

kać, aż wystąpią objawy. Albo że ma sześciokrotnie wyższe ryzyko zawału, więc musi stosować odpowiednią profilaktykę.

Czy ludzie chcą to wszystko wiedzieć?

To zależy od psychiki i postawy. Znamy choroby, które ujawniają się dopiero u dorosłych – każdy może zadać sobie to pytanie: czy chciałbym wiedzieć, czy zachoruję na poważną, nieuleczalną chorobę? Niektórzy wolą żyć w nieświadomości i liczyć, że nie zachorują, zamiast wpadać w przygnębienie. Część osób będzie jednak chciała wiedzieć, czy jest obciążona ryzykiem, np. choroby Alzheimera, bo woli się na to przygotować, zaplanować to, co nieuniknione, podjąć decyzję, komu zapisać majątek i jak zapewnić sobie opiekę na przyszłość. Z DNA można wyczytać informacje, które mogą dosłownie zmienić nasze życie. To trochę tak, jakbyśmy próbowali zobaczyć przyszłość w szklanej kuli. Nie wszyscy są na to gotowi. Dlatego w Genomedzie przed rozpoczęciem badań pacjentowi udzielana jest porada genetyczna. Natomiast po sekwencjonowaniu genomów wyniki są szczegółowo interpretowane.

–rozmawiała am

Lepszy start dla malucha

ROZMOWA | Dr n. biol. Mariusz Ołtarzewski, kierownik Zakładu Badań Przesiewowych w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie



ARCHIWUM

Wasze dziecko ma fenyloketonurię, hipotyreozę, mukowiscydozę – ilu świeżo upieczonych rodziców słyszy taką diagnozę od lekarza?

MARIUSZ OŁTARZEWSKI: Lekarz powie tylko, że podejrzewa taką chorobę, ponieważ badanie przesiewowe nie stanowi diagnozy, wymaga dalszych badań klinicznych i laboratoryjnych. W większości przypadków wyniki badań przesiewowych są jednak prawidłowe, ponieważ są to choroby rzadkie. Fenyloketonuria występuje raz na około 8 tys. urodzeń, hipotyreoza pojawia się raz na 3,5 tys., a mukowiscydoza raz na około 5,5 tys. urodzeń, co oznacza, że w Polsce rodzi się około 250 chorych dzieci w ciągu roku.

Dlaczego wszystkie noworodki są badane w kierunku tych tak rzadkich chorób?

Choroby te nie dają wyraźnych objawów w pierwszych miesiącach życia i lekarz nie może ich rozpoznać, ale prowadzą do zaburzeń rozwoju fizycznego i psychicznego, w tym do ciężkiego upośledzenia umysłowego. Tylko wczesne wykrycie i zastosowanie leczenia umożliwia normalny rozwój dziecka.

Jak można leczyć te groźne schorzenia?

W przypadku fenyloketonurii we krwi chorego gromadzą się ogromne ilości fenyloalaniny, która nie jest

metabolizowana przez organizm. To aminokwas obecny w składnikach pożywienia. Wysoki poziom tej substancji zaburza pracę mózgu i trwale uszkadza komórki. Prowadzi to do ciężkiego upośledzenia umysłowego. Leczenie polega na stosowaniu specjalnej diety najpóźniej dwa tygodnie po urodzeniu. Inaczej jest z hipotyreozą, czyli wrodzoną niedoczynnością tarczycy. We krwi dziecka jest zbyt niskie stężenie tyroksyny – hormonu wydzielanego przez tarczycę, który jest niezbędny do prawidłowego rozwoju fizycznego i psychicznego. Jej brak również prowadzi do ciężkiego upośledzenia umysłowego. Aby temu zapobiec, zaraz po wykryciu choroby, od pierwszych tygodni życia, podaje się syntetyczną L-tyroksynę, która jest identyczna z naturalnie produkowanym hormonem. Hormon trzeba stosować przez całe życie. Kolejna choroba – mukowiscydoza – powoduje częste przewlekłe zapalenie

pluc. Kiedyś chorzy umierali średnio w wieku kilkunastu lat. Obecne rokowania mówią o 40, a nawet 50 latach życia dzięki postępowi medycyny oraz badaniom w okresie noworodkowym. Innego prowadzenia wymagają dzieci z chorobami metabolicznymi. W tym wypadku wystarcza regularne zapewnienie pokarmu. Przedłużony brak pokarmu prowadzi do stanów ciężkich, a nawet zgonu. W innych chorobach konieczne jest stosowanie specjalistycznych diet, często w połączeniu z pobytem szpitalnym ratującym życie.

Jakie są w Polsce możliwości leczenia chorób wrodzonych?

Niestety, w Polsce jest mało ośrodków specjalizujących się w ich leczeniu. O ile na przykład hipotyreozę można prowadzić niemal w każdej poradni endokrynologicznej, o tyle ciężiej jest ze znalezieniem placówki specjalizującej się w leczeniu fenyloketonurii lub mukowiscydozy. W Polsce takich miejsc jest dziesięć. Podobnie jest z leczeniem rzadkich chorób metabolicznych.

Jaką przyszłość ma leczenie chorób genetycznych?

Trwający w Polsce program badań przesiewowych noworodków kończy się w 2014 r. W Europie noworodki są także badane w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy oraz galaktozemii. W przypadku chorób wrodzonych liczy się każda chwila. To walka o życie. Im wcześniej rozpoczniemy leczenie, tym większa szansa, że choroba się nie rozwinie. Dlatego też wdrożenie technologii umożliwiającej jednoczesną diagnostykę wielu chorób genetycznych będzie milowym krokiem naprzód.

– rozmawiała EZ



MARKUSZ ZAGULSKI

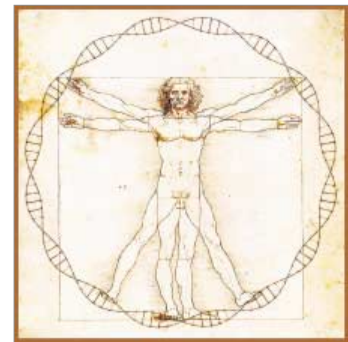
***Naukowcy Genomedu opracowują technologie umożliwiające badanie wielu chorób genetycznych jednocześnie**

Badanie genomu pozwala dobrać terapię

Rozwój nowej dziedziny genetyki i medycyny – genomiki i medycyny spersonalizowanej – dokonuje się na naszych oczach. Najnowocześniejsze techniki sekwencjonowania DNA umożliwiają szybkie, precyzyjne diagnozowanie i dopasowanie skutecznej terapii.

Sześciolatek Nicholas Volker cierpił na nieswoiste zapalenie jelita. Największym problemem dla lekarzy było wyjaśnienie podłoża obserwowanych objawów. Odpowiedzi nie przyniosła rutynowa diagnostyka, w tym nawet trudne i czasochłonne standardowe badania genetyczne. Rokowania były złe, choć Nicholas przeszedł wiele operacji, usunięto mu m.in. część jelita grubego. Naukowcy z Medical College of Wisconsin w USA przeprowadzili u chłopca sekwencjonowanie genomu DNA i wykryli mutację genu XIAP. To wyjaśniło stan zdrowia dziecka i na tej podstawie opracowano dalsze leczenie: transplantację komórek macierzystych od zdrowego dawcy.

– To pierwszy tak oczywisty przykład pokazujący, że wynik sekwencjonowania genomowego może pomóc w doborze terapii ratującej życie. Metoda polega na odczytaniu informacji zawartych we wszystkich odcinkach DNA kodujących białka. Zadanie polegało na szukaniu pojedynczego błędu w prawie 200 tys. odcinków. Odczytywanie informacji w nich zawartych to najważniejszy krok w kierunku poznania indywidualnego genomu ludzkiego. Takie badanie jest coraz bardziej dostępne cenowo także dla polskich pacjentów. Nasza firma analizuje obecnie wyniki sekwencjonowania dwu pierwszych polskich genomów i planuje umożliwić dostęp do tej najnowocześniejszej technologii pacjentom, w których przypadku



www.genom23.pl

zawiodły standardowe metody diagnostyczne – mówi dr hab. Anna Boguszewska-Chachulska, biolog molekularny, członek zarządu Genomed SA.

Wykryta dzięki sekwencjonowaniu DNA mutacja była odpowiedzialna za wadę układu odpornościowego Nicholasa. Na podstawie danych o przyczynie choroby lekarze uznali, że optymalną terapią będzie transplantacja komórek macierzystych niosących tylko prawidłową kopię genu XIAP od zdrowego dawcy. Rok po transplantacji Nicolas jest w bardzo dobrej formie: jest tak aktywny jak inne dzieci w jego wieku.

– Metoda sekwencjonowania wypiera inne metody stosowane w diagnostyce genetycznej. Pozytywnych efektów jej stosowania w medycynie wciąż przybywa. Zastosowanie sekwencjonowania indywidualnego genomu pacjenta jest przełomem w diagnostyce i leczeniu chorób uwarunkowanych genetycznie oraz w rozwoju medycyny spersonalizowanej. Genomed jest pionierem we wprowadzaniu tej technologii na polskim rynku – dodaje dr n. med. Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska, kierownik NZOZ Genomed.

Karolina Janiszewska,
Agnieszka Sobczyńska-Tomaszewska,
Anna Boguszewska-Chachulska

• OPINIA

DLA „RZ”

Gwarancja staranności

Wiktor Dega

adwokat

Usługa sekwencjonowania genomu jest wykonywana przez Genomed na podstawie pisemnej umowy zawartej z klientem. Umowa sporządzona jest zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa i uwzględnia najwyższe standardy etyczne.

Umowa potwierdza odpowiedzialność spółki Genomed za zgodność z obowiązującym prawem wszelkich metod i procedur stosowanych w celu wykonania sekwencjonowania genomu oraz gwarantuje klientom całkowitą poufność wyników wykonywanych badań. Co szczególnie istotne, Genomed zobowiązuje się, że wyniki badania materiału genetycznego będą szyfrowane oraz przechowywane na nośnikach odłączonych od sieci internetowych, a ich wykorzystywanie w celach statystycznych i naukowych gwarantuje całkowitą anonimowość.

Ponadto Genomed gwarantuje swoim klientom, że wszelkie badania zostaną wykonane z najwyższą starannością, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną oraz przez osoby posiadające odpowiednie kwalifikacje zawodowe. Klienci firmy Genomed mają prawo do wyłączonego dysponowania pobranym od nich materiałem genetycznym, co oznacza, że w każdym momencie są uprawnieni do rezygnacji z umowy.

Wzrost rynku o kilkanaście procent rocznie

ROZMOWA | Bogusław Taźbirek, dyrektor Biura Analiz i Informacji NOBLE Securities SA w Krakowie, autoryzowanego doradcy spółki Genomed na NewConnect

Jak szybko na świecie rozwija się rynek nowych technologii medycznych, takich jak diagnostyka genetyczna?

BOGUSŁAW TAŹBIREK: Rynek diagnostyki molekularnej jest częścią rynku analizy genetycznej, którego wartość wynosi około 100 mld USD. Szacuje się, że globalny rynek diagnostyki molekularnej osiągnie w 2015 r. 5 – 6 mld USD. Jego prognozowany wzrost wynosi 15 proc. rocznie. To co najmniej pięciokrotnie więcej niż wzrost PKB w krajach o rozwiniętej gospodarce rynkowej, który waha się od 0,5 do 3 proc. rocznie. Głównymi czynnikami takiego wzrostu są nowe technologie, a szczególnie wpływ mają tu rezultaty z sekwencjonowania genomu człowieka oraz rozwój technik sekwencjonowania.

Jakie są perspektywy rozwoju tego rynku w Polsce? Czy warto inwestować w genetykę i biotechnologię, np. zakładając spółki działające w tych obszarach albo na giełdzie?

Duży potencjał tego rynku powoduje, że firmy, które na nim funkcjonują i mają szeroką ofertę, mogą liczyć na komercyjny sukces w Polsce, gdzie konkurencja w tym zakresie jest niewielka. Przełożenie wyników pracy w tych dziedzinach na skuteczność leczenia oraz wydłużenie średniej życia w społeczeństwie to niewątpliwie powód, dla którego takie perspektywiczne projekty okażą się bardzo opłacalne. Dużo będzie jednak zależało od świadomości społeczeństwa oraz długoterminowej polityki zdrowotnej państwa, uwzględniającej nowoczesną diagnostykę molekularną w profilaktyce i leczeniu. Perspektywy tej branży są więc bardzo dobre – wpływa na to też fakt, że badania genetyczne, w tym badania całego genomu, z roku na rok są coraz tańsze.

Jak dużo jest dziś polskich firm zajmujących się diagnostyką molekularną?

W indeksie spółek biotechnologicznych na rynku NewConnect jest siedem spółek. Jedną z nich jest Genomed, który zajmuje się odczytywaniem i przetwarzaniem informacji zawartych w DNA. Obecnie jako jedyna spółka konsekwentnie realizuje rozwój od diagnostyki molekularnej do genomiki personalnej (analiza genomów konkretnych osób – „Rz”). Poza tym Genomed generuje zyski, i to po trzech latach działalności, co jest ewenementem w tej branży na polskim rynku.

Z czego wynika ten sukces?

Jest to w dużym stopniu związane z konsekwentną realizacją opartego na wiedzy biznesplanu oraz inwestycją MCI. BioVentures na etapie początkowym. Dzięki temu oraz dzięki starannie dobranemu zespołowi specjalistów powstała zaawansowana technologicznie spółka komercyjna, która uzyskuje znaczną część przychodów, świadcząc usługi dla instytucji

naukowych, szpitali oraz firm biotechnologicznych. Na przykład Genomed jako jedyna firma w Polsce spełniła wysokie wymagania Instytutu Matki i Dziecka, wygrywając konkurs na wykonywanie genetycznych badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy.

A ile firm działa na polu diagnostyki molekularnej na świecie?

Bardzo trudno określić liczbę takich firm, ale szacuje się, że jest ich maksymalnie kilkadziesiąt.

Skąd mogą czerpać środki na rozwój i prace badawcze?

Początkowo fundusze na ten cel można pozyskiwać od firm venture capital, które szukają ciekawych i perspektywicznych projektów. Kolejnym etapem może być pozyskanie środków z funduszy UE. Poza tym ciekawe spółki mogą pozyskać finansowanie na rozwijającym się rynku kapitałowym poprzez emisję nowych akcji.

– rozmawiała am