

На пути к персонализированной медицине

Кеваль К. Джайн — один из основоположников персонализированной медицины — так описал ее возможное применение для профилактики и лечения заболеваний: «В кабинете врача у пациента берут соскоб со слизистой оболочки полости рта, чтобы проанализировать ДНК и определить, есть ли генетическая предрасположенность к тем или иным заболеваниям. Получив положительный результат, врач оценивает риск развития возможных заболеваний и разрабатывает подробный персонализированный план профилактических мер. Если же на прием пришел пациент с клиническими проявлениями заболевания, врач, используя генетический «паспорт», дополняет клинический диагноз молекулярным. После этого в соответствии с генетической конституцией больному назначают персонализированную терапию. Причем лекарство изготавливают в аптеке специально для конкретного пациента». Безусловно, до всеобщей генетической паспортизации и приготовления лекарства под индивидуальный заказ еще далеко. Тем не менее на современном рынке уже появились микронаборы для определения генетической предрасположенности к некоторым заболеваниям, а также предоставляются услуги по секвенированию индивидуальных геномов. Крупные фармацевтические компании работают над созданием персонализированных препаратов

АМЕРИКАНСКИЙ ОПЫТ

Стандартная схема клинических исследований предполагает апробацию препарата на большой группе пациентов разного возраста и пола. Для тестирования персонализированного препарата, предназначенного для лечения больных с определенным генетическим профилем, такая схема не подходит. Поэтому в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) занялись составлением протоколов оценки препаратов, разработанных для лечения представителей определенных генетических популяций. Одновременно изучают безопасность применения лекарственных средств у индивидуумов, которые могут получать их для недокументированного использования, то есть для лечения заболеваний, неуказанных в инструкции, утвержденной FDA. Несколько лет назад в FDA появилась должность эксперта по геномике, в функции которого входит координация усилий, направленных на решение вопросов, связанных с генетической информацией и назначением препаратов.

Довольно сложная задача, которую предстоит решить FDA, заключается в оценке эффективности тестов на выявление генетических вариантов и биомаркеров,

позволяющих идентифицировать пациентов, которым терапия тем или иным препаратом принесет наибольшую пользу. С одобрения FDA в инструкции по применению некоторых препаратов уже внесены рекомендации по проведению предварительного диагностического тестирования. Иллюстрацией нововведения могут служить такие лекарственные средства:

- **атомоксетин** (купирует синдром гиперактивности и дефицита внимания; у пациентов с определенной мутацией в гене, кодирующем цитохром CYP2D6, способен вызвать серьезное повреждение печени);
- **клопидогрель** (антиагрегант, который препятствует образованию тромбов; у больных с мутациями в гене цитохрома CYP2C19 практически неэффективен);
- **цетуксимаб** (применяют при лечении рака ободочной или прямой кишки; эффективен только при злокачественных опухолях, имеющих нормальный вариант гена KRAS);
- **гефитиниб** (противоопухолевое средство, назначаемое при раке легкого; наиболее эффективен при лечении опухоли с мутацией гена EGFR);
- **иринотекан** (противоопухолевое цитостатическое средство, применяемое

при раке прямой или ободочной кишки; у больных с определенным генетическим профилем вызывает тяжелые побочные эффекты, обусловленные отсутствием некоторых печеночных ферментов);

- **антикоагулянт варфарин** (может спровоцировать обильное кровотечение у пациентов с определенными генетическими нарушениями; генетическое тестирование позволяет подобрать оптимальную дозу).

Сравнительно большой перечень лекарственных средств вовсе не означает, что процесс официального одобрения комплекса «препарат-тест» удалось поставить на поток. Например, до сих пор неясно, как FDA будет решать вопрос о одобрении двух принципиально отличающихся продуктов в рамках одного протокола.

ВПЕРЕДИ ПЛАНЕТЫ ВСЕЙ

Изучением специфических для злокачественных клеток мутаций успешно занимаются ученые многих стран. Так, в главной больнице штата Массачусетс (США) разработан генетический тест. С его помощью можно проанализировать 15 генов, продукты которых являются мишенями противоопухолевых препаратов. Пока тест еженедельно проходят 60 пациентов

больницы. Если удастся решить вопрос о его коммерциализации, не исключено, что тестирование онкобольных станет обычной рутинной процедурой. И что гораздо важнее, в США в очередной раз выделены средства для продолжения работы над Атласом ракового генома (Cancer Genome Atlas), в котором будут каталогизированы и описаны генетические изменения, характерные для онкологических заболеваний. Кроме того, профинансированы новые проекты, в частности, 20 млн долларов пойдут на создание программного обеспечения для обработки и расширения доступности больших массивов геномных данных. (На сегодняшний день такого рода информация за пределами крупных центров, где проводится секвенирование генома, врачам практически недоступна.) Стартовал проект стоимостью 40 млн долларов. Междисциплинарные исследования, проведенные в рамках этого проекта, позволят ответить на вопрос, каким образом и когда вновь полученные геномные данные сразу будут передаваться в клиническую практику.

время скоро настанет, поэтому процесс внедрения лучше начать сейчас.

Пилотная фаза клинического исследования продолжится три года. За это время ученые планируют с помощью секвенаторов нового поколения, во-первых, проанализировать геномы 1000 пациентов в целях разработки индивидуального подхода к лечению больных, во-вторых, изучить 3000 биоптатов, что позволит получить новые данные о мутациях в клетках опухолей различного типа и оценить влияние выявленных мутаций на результаты противораковой терапии. Во время клинических испытаний (вторая фаза) предполагается создать лабораторию, клиническую и вычислительную инфраструктуры, столь необходимые для широкого практического применения секвенирования.

Оценивая перспективность норвежского проекта, координатор аналогичной британской пилотной программы Джеймс Пич отметил, что в Норвегии создана единая система наблюдения за онколо-

людей воспринимают персонализированную медицину как более внимательный подход к лечению каждого конкретного пациента, в то время как речь идет о более совершенных молекулярных манипуляциях на клеточном уровне.

Британские ученые во главе с профессором Брайаном Винном попытались выяснить, как простые граждане относятся к генетическому тестированию с целью индивидуального подбора и разработки препаратов. В ходе опроса нескольких целевых групп, различавшихся по возрасту, социальному статусу и этнической принадлежности, выяснилось, что больше всего респондентов тревожит ответственность, связанная с использованием генетического тестирования для выявления предрасположенности к той или иной патологии и для ранней диагностики заболеваний. По мнению опрошенных, внедрение персонализированной медицины может привести к при-



В Норвегии по инициативе генетика Ола Майклбоста из университетской больницы Осло и при поддержке государства началась реализация, пожалуй, самого амбициозного и относительно недорогого проекта стоимостью около 4 млн евро по внедрению метода секвенирования генома онкологического больного в клиническую практику. По мнению Майклбоста, в настоящий момент клиническая практика не готова к внедрению новшества, но это

гическими больными. Это дает возможность онкологам использовать опыт лечения других пациентов, получавших экспериментальную терапию, мишенями которой были специфические мутации.

VOX POPULI

Д-р Джордж Броумен из Университета Британской Колумбии (Канада), основываясь на собственных наблюдениях, пришел к выводу, что большинство

знанию неполноценности некоторых членов общества, а также создать проблемы с трудоустройством и ограничить доступ к страхованию, ипотечным кредитам, медицинскому обслуживанию. На их взгляд, реальная возможность изменить образ жизни или получить терапию, предписанную результатами генетического тестирования, будет определяться социальным или финансовым статусом пациента.

Ламара Львова, канд. биол. наук