TIPTA TEKNOLOJİK GELİŞİMİN NEDEN OLDUĞU KAVRAM DEĞİŞİMLERİ: KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP

Changes in Concepts of the Technological Progress: Personalized Medicine

Yasemin BASKIN

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı, İzmir Bölge Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürlüğü, İZMİR

İletişim:
Yasemin BASKIN
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı, İzmir Bölge Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürlüğü, 35350, Göztepe/İZMİR
Tel: 0232 224 12 12/231
E-posta: ybaskin65@yahoo.co.uk

ÖZET

İnsanlar farklıdırlar. Bu farklılık, tıbba, tanıdan sağaltıma kadar yansır. Niçin bazı hastalara standart dozda verilen ilaçlar hiç etkili olmaz? Niçin bazılarında ilaçların yan etkileri görülür de diğerlerinde görülmez? Niçin bazı insanlar kanser olur da diğerleri olmaz? İşte bu soruların yanıtı "Kişiselleştirilmiş Tıp" tır. Geçmiş ve kısmen günümüzün tıbbı, tek ölçüt ve dozun herkese uygun olduğu temeline dayalıdır ve "istatistiki olarak anlamlılık sınırları" içindeki değişimleri kapsar. Kişiselleştirilmiş tıpta ise söylem " doğru zamanda, doğru hasta için, konulan kişisel uygun tanı ve sağaltım içinde, uygun dozda ve uygun ilaç" şeklinde olmaktadır. Bunun anlamı; genetik çeşitlilik hakkında bilinenlerin, daha düşük ilaç dozu ile sağaltılacak hastayı önlenebilir yan etkilerden koruyabilmesi ve risk altında olan grubun hastalık başlamadan önleyici izlem ve sağaltımını sağlayabilmesidir.

Sonuç olarak; gelişen teknolojinin getirdiği genom, proteom, farmakogenom çalışmaları, biyoinformatik değerlendirmeler, modern tıbbı değiştirmiştir. "Herkese tek boyut" yaklaşımı eskilerde kalmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) gibi kontrol ve değerlendirme kuruluşlarının farmakogenom çalışmalarını desteklemesi ile kişiselleştirilmiş tıbba hızlı bir dönüşüm başlamıştır.

Anahtar sözcükler: Kişiselleştirilmiş tıp, genom çalışmaları, proteom çalışmaları

ABSTRACT

People are differently. This difference is reflected in medicine from diagnosis to therapy. Why were standart doses of pharmaceuticals ineffective for some patients? Why in some cases side effects are common and in some no side effects are seen? Why were some people suffered from cancer, and some are not? The answer to all these questions is "personalized medicine". Past and partly today's medicine is based on "one size fits to all " concept, and covers the differences of "statistically significance ranges". In personalized medicine the expression is: "proper drug in proper dose in the limits of proper diagnosis and therapy for correct patient in correct time". It means that, knowledge about the genetic variation can provide therapy for patients and preventive scanning of the risk group, and with the use of lower drug doses protect from the preventable side effects.

As a result, genomic, proteomic pharmacogenomic studies, bioinformatics evaluations, that have resulted from advanced technology, have changed the modern medicine. With the support of institutions like Food Drug Administration (FDA) for the control and evaluation establishments, a rapid turn to personalized medicine has begun.

Key words: Personalized medicine, genomics, proteomics

İnsan genomunun tüm diziliminin saptanması sonrasında çok sayıda genin fonksiyonlarının sistematik olarak ayırt edilmesi önemli hale gelmiştir. Özellikle insan hücresi ve hastalıkları konu edildiğinde geleneksel yöntemlerle (polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), Immunoassay vb.) sorunu çözmek olanaksız görülmektedir. Bu nedenle gelişen teknoloji farklı yaklaşımları gündeme getirmiştir.

KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP NE DEMEKTİR?

Genler gözlerinizin rengine ve vücudunuzun biçimine karar verir. Genler, aynı zamanda hastalıklara duyarlılığınıza ve tıbbi sağaltıma nasıl yanıt vereceğinize de karar verir. Her insanın yaklaşık olarak 35.000 geni olduğuna inanılır. Genlerin hepsinin birlikte oluşturdukları gen setine "insan genomu" denir. İnsan genomu, vücudun nasıl çalışacağını açıklayan bir kullanım kılavuzudur. Her gen, protein yapımı için yönergeler taşır, yapılan bu proteinler de vücuttaki hücre ve işlevleri yönetir (1).

Hücrelerin çoğu her ebeveynden 23 olmak üzere, 46 kromozoma sahiptir. Kromozomlar, nesilden nesile aktarılan bir kimyasal materyal olan deoksiribonükleik asitten (DNA) yapılmış binlerce geni taşırlar. "Genomics" yani genom çalışmaları, genlerin birbiri ile ve çevre ile nasıl etkileneceğine dair bilgiler de dahil olmak üzere bireyin gen yapısını inceleyen çalışmalardır. Genom çalışmaları bu yönü ile tıbbın uygulanmasına devrim getirme potansiyeline sahip görünmektedir. Bu devrim ise, "kişiselleştirilmiş tıp" tır (2). Genom bilimi; ilaç geliştirilmesi için binlerce yeni biyolojik hedefi ortaya çıkartarak ve bilim insanlarına yeni ilaç, aşı ve tanı aracı yaratmak için yenilikçi yollar sağlamakta; buna uyum sağlayacak sağlık ürünlerinin geliştirilmesini zorlamakta ve yol göstermektedir. Genom bilimine dayalı sağaltımlar arasında küçük kimyasal ilaçlar, protein ilaçları, potansiyel olarak gen terapileri sayılabilir.

Kişiselleştirilmiş tıp, hastalığın sağaltımı ve önlenmesi kadar, hastalığın tanınmasında da genom çalışmalarından elde edilen bilgilerin kullanılmasını içerir. Bu noktada "koruyucu" anlamı için şöyle bir örnek verilebilir: sözgelimi BRCA1 geninde bazı mutasyonları olan bir kişi meme, yumurtalık ve olasılıkla prostat ve kolon kanseri yönlerinden yüksek riske sahiptir. BRCA2 genindeki değişiklikler de meme, pankreas, safra kesesi ve mide kanseri ile ilişkilidir (3-6).

"Sağaltıcı" anlamına örnek olarak da bir genetik testin belli bir ilacın etkili olacağı insan grubunun seçiminde etkili olması verilebilir. Metastatik meme kanserlerinde hastaların yalnızca % 25-30'unda HER2 geni sunumu artmıştır. Bu nedenle ancak bu grup hasta HER2'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor sağaltımından yarar görür (7). Epidemiyolojik çalışmalar insanlarda UGT1A1 mutasyonunun % 10 olduğunu göstermekte ve "irinotecan" benzeri sağaltımlarda ölümcül nötropeni gelişmektedir. Bu nedenle bu kişiler başka bir yöntemle sağaltılmalıdırlar (8).

Fonksiyonel genomik çalışmalarıyla birlikte gelişen bir diğer kavram olan proteomik (proteomic) organizma içindeki tüm proteinlerin izole edilmesi, ayrıştırılması, tanımlanması ve fonksiyonel olarak nitelendirilmesini içeren, dokulardaki bütün protein dizileri ve protein sunumlarının analizini kapsar. Genler, hücrede etkinliği sağlayan proteinleri kodlarlar. Proteinler; mesaj iletir, hasar giderir, yapıtaşıdır ve yaşamsal fonksiyonları gerçekleştirirler. Protein üretimi ve fonksiyonlarındaki bozukluklar pek çok hastalık ve sağlık durumuyla ilişkilendirilmiştir. Belirli bir hastalığın nedeni ve sağaltımını anlayabilmek için bağlantılı olduğu proteinleri saptamak ve fonksiyonların ilişkilerini anlamak gereklidir.

Bu teknolojik gelişimler; büyük miktarda veri eldesi sağlamakta, biyoinformatik bilimi ile bu veriler işlenmektedir. Bu gelişmeler, kısa sürelerde, genom ve proteinlerin işlevlerini,

fonksiyonlarını belirleyebilme fırsatı tanımıştır.

Kişiselleştirilmiş tıp için, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumunun (FDA), Klinik Farmakoloji ve Biyofarmasötik Bölümü Başkan Yardımcısı Felix Frueh bir tanımlamada bulunuyor, "Kişiselleştirilmiş tıp şöyle sorulara yanıt bulmaya çalışır: Neden bazı insanlar kanser olur da bazıları olmaz? Kanser bu kişide neden daha saldırgandır? Neden bu ilaç sizde etkisini gösterir de beni etkilemez? Neden bir başkası için etkin dozun iki katına çıkması gerekir? Neden bazıları için ise standart dozun yarısı yeterli olur? "

FARMAKOGENOM ÇALIŞMALARI NE DEMEKTİR?

Farmakoloji yani ilaç bilimi ile genom çalışmalarının bileşimi, farmakogenom çalışmaları olarak bilinir. Farmakogenom çalışmaları; araştırmacıların bir kişinin genetik yapısına dayanarak, hazırlanmış bir ilaca yanıtın olasılığını tahmin etmelerini sağlar. Frueh, "Doğru zamanda, doğru şekilde, doğru ilacın, doğru dozunu almak gibidir..." şeklinde konuşur (9).

Son yıllarda farmakogenom çalışmaları belirgin şekilde gelişmiştir, fakat hala gelişim sürmektedir ve çalışmalar genellikle araştırma düzeyindedir. Farmakogenom çalışmalarının uygulandığı 3 alan vardır: Birincisi, bir ilacın uygun dozunun tahminidir. İkincisi, bir hastalığın alt kümesinin sağaltımının hedeflenmesidir. Yani hastalığın alt kümesi için en etkili ilacın seçilmesidir. Üçüncüsü de viral genom çalışmalarıdır. Sözgelimi dirence bağlı HIV için uygun sağaltımın seçimi gibi.

Farmakogenom Çalışma Alanları

İlaçların genel dozları çoğu insan için işe yarar. Bazen kilo, yaş ve kişinin böbrek işlevinin bozuk olup olmamasına göre değişkenlik gösterebilir. Fakat bir ilacı hızla yıkan kişilerde tipik doz etkisiz kalabilir ve daha yüksek doz gerekebilir. Tersine, ilacı yavaş yıkan bir kişi daha düşük doza gereksinim duyabilir, kanda dolaşan tipik bir doz o kişi için toksik düzeylere neden olabilir. İlacı aldığımızda etken madde vücudumuzda yol alır, ilacı yıkan enzimlerce yıkılır ve sayısız protein ile etkileşir. Genler, ilaç yıkımını düzenler. Bir gen dizilimindeki farklılıklar, enzim etkinliğinde farklılıklara neden olabilir. Bu nedenle insanlar, aynı ilacı farklı şekillerde işlerler. Örneğin, tiyopürin metiltransferaz enzim defekti olan kişilerde anti kanser bir ilaç olan 6 merkaptopürinin yıkımı gerçekleşmez. İlgili geninde mutasyonu olan olgu için normal dozun %10 altındaki doz yeterli olur. Bu nedenle sağaltıma başlamadan önce, olgulara genetik bir test uygulanması gerekli olabilir (10). Bu özellik, farmakogenom çalışmalarının birinci şıkkı için önemli olur, uygun doz tahmin edilir. Hedeflenmiş sağaltım, tümör genom çalışmaları olarak da bilinir ve farmakogenom çalışmalarının ikinci alanını oluşturur. Tümörler farklı genomik çeşitliliğe sahiptir ve genomik testler belli bir sağaltıma yanıt veren kanseri tanımlamada doktora yardımcı olur. Sözgelimi, "Gleevec" (imatinib) kronik miyeloid lösemi, "Tarceva" (erlotinib) akciğer kanseri ve "Herceptin" (trastuzumab) meme kanseri için uygulanan, hedeflenmiş sağaltım örnekleridir (11). "Gleevec" ve "Tarceva", tirozin kinaz baskılayıcıları ile etkileşir. Bu enzimlerin etkinliğinin engellenmesi, kanser hücrelerinin çoğalmasını engeller. "Herceptin", HER2 geni tarafından üretilen büyük miktarlardaki HER2 proteinini üreten tümörleri hedefler. HER2 proteininin aşırı üretimi hücre çoğalmasını hızlandırır. "Herceptin" kullanmadan önce, tümörlerin HER2 protein miktarı değerlendirilmelidir. Farmakogenom çalışmalarının üçüncü alanında, direnç çalışmaları bulunur. Örneğin HIV virüs genomu her zaman değişir, bu nedenle direncin test edilmesi virüse karşı en uygun ilacın bulunmasına yardımcı olur. Eğer direnç oluştuğu saptanırsa, doktor başka bir sağaltım şekline karar verebilir (12).

BİYOENFORMATİK ÇALIŞMALARININ KATKILARI

Biyoenformatik çalışmalar; biyolojik bilgileri değerlendirme, çözümleme, saklamada bilgisayar olanaklarının kullanımı ve gelişimini kapsayan disiplin olarak anlaşılır. Bilgisayar alanına uyarlamalar, enformasyon ve

enstrümantasyonun hızlı gelişimi yani biyoenformatik çalışmaların sürekli gelişimi, biyolojide hızlı ilerlemeler sağlamıştır. Proteom çalışmaları ve genom çalışmaları, birçok genom hakkında büyük miktarda biyolojik bilgi yaratmıştır. Derlenen bu bilgiler, veri tabanlarında kullanılmalı, sınıflandırılmalı ve saklanmalıdır. Örneğin, virüsler üzerindeki genetik mühendislik bilgileri yeni anti kanser ilaçların gelişiminde yardımcı olabilir. Biyoenformatik, etnik kaynaklı bilgilerin tanımlanmasını da sağlayabilir. İnsan genomu ile ilgili çalışmalar, çeşitli insan grupları arasındaki genetik farklılıklar hakkında bilgi sağlayabilir. Biobanklarda bu verilerin kullanımı ile ilgili etik ve hukuksal çalışmalar sürdürülmektedir (13). Bu tür bilgilerin kötüye kullanımı ya da ticari kullanımı olasılığı önemli bir problem olarak tartışılmaktadır. Teknolojiyi elinde tutan ülkelerin yararına gelişebilecek bu süreç bu nedenle yakından izlenmelidir (14, 15).

İŞLEVSEL GENOM ÇALIŞMALARI VE İŞLEVSEL PROTEOM ÇALIŞMALARI

Genom çalışmaları genomun yapısı ve onun etkileri hakkındaki çalışmaları içerirken, işlevsel genom çalışmaları da genomun yapısının nasıl işlev gördüğünü araştırır. Böylece genlerin ve gen ürünlerinin birbirileri ile ve çevreyle etkileşimleri de gözden geçirilir. Genom çalışmalarındaki araştırma ve geliştirme çalışmaları ile ilgili teknikler, patogenezin ve böylece enfeksiyöz hastalıkların sağaltımı ile ilgili bilgilerin anlaşılmasını kolaylaştırır. Bunların sonucunda gelişen uygulamalar ile aşılar, antibiyotikler ve antiviraller geliştirilir. Genom çalışmalarındaki araştırma ve geliştirme, iyon kanalları içindeki ve proteinlerin üzerindeki hedef bölgelerin tanımlanması ile yeni ilaçların hazırlanmasında yardımcı olur (16).

Genom çalışmalarını tamamlayan proteom çalışmaları, genler tarafından sunulan proteinler ile ilgili çalışmaları içerir. Proteom çalışmaları böylece mikrobiyal enfeksiyon ve hastalık sırasında sunulan proteinleri ve kendi aralarındaki etkileşimlerin tanımlanmasını olası hale getirir. Bundan başka protein mikroçalışmaları, sağaltım uygulamalarındaki yeni ligand-reseptör tanımlanmasını sağlar. Böylece yeni proteinlerin ve yeni yolakların tanımlanması ile hastalıkların erken saptanması ve tanısına yardımcı olması yanında, aşıların ve antimikrobiyal bileşiklerin tasarımını da geliştirir (17).

YENİ GELİŞEN KAVRAMLARIN OLASI KATKILARI

Hastalık modelleri ve ilaç denemeleri için yaygın olarak yapılan deneylerde fareler kullanılagelmektedir. Bununla birlikte tür-özgünlüğü nedeniyle bu çalışmalar kısıtlı veri üretmektedir. Gelişimsel biyoloji ve hastalıklarda çoğu karmaşık sorunun en iyi adresi insan hücreleridir. İnsan hücre modellerinde, etki ve hedef proteinlerin işlevleri artık belirlenebilmektedir (18).

Bir diğer önemli getiri ise, oldukça dinamik değişimleri olan yolakların ve işlevlerin kendi kinetik ortamlarında ve hızlarında izlenebilmesidir. Bu yolla, geleneksel yöntemlerle izlenmesi zor olan etkilerin örneğin, ısı-sensitif mutasyonların etkisi, kendi dinamikleri içinde saptanıp izlenebilir (19).

Yeni gelişen teknoloji; insan hücresinin temel yaşam süreçlerinde, yapısal düzenlemeleri sağlayan ve etkin olan proteinleri saptama olanağı vermektedir. Gelişimsel biyoloji ve hastalıklarda çok sayıda karmaşık yolak, hücresel ve moleküler bağlamda özgündür. Örneğin tümör gelişimi, hücre tipine özgün olarak farklı düzenlenir. “Omic” olarak adlandırılan teknoloji ve “multiplex” sistemler, küçük moleküllerin etkilerini, sistematik olarak farklı moleküler ve hücresel bağlamlarda hızlıca saptamaya olanak tanır (20).

Hücresel “network”ler ve hastalık yolakları, direkt olarak tanısal ve sağaltımsal hedef gen ve molekülleri verir (21). Farklı fenotiplerde, yolaklarda ve “network” ler içinde aday moleküllerin, hızlıca taranması, yeni sağaltımsal ve tanısal hedeflerin keşfini sağlamaktadır (22). Çok etkenli/multi-genik hastalık-

larda, örneğin kanserlerde, hastalık fenotiplerinde etkin ilaç yaklaşımı olanaklı hale gelmektedir (23).

SONUÇ

Teknolojideki gelişmelerin neden olduğu kavramsal değişimler, translasyonel araştırmaları (temel bilim çalışmalarıyla, uygulamalı ve klinik araştırmalar arasında daha sıkı bir köprü oluşumu), multidisipliner yaklaşımı (farmakoloji, biyokimya, bilgisayar bilimi, mühendislik, matematik gibi alanların ortak araştırmalarda bir araya gelmesi), yaratıcı (creative) ve yenilikçi uygulamala (innovative) temelli araştırmaları (gruplar arası sinerji temelli yaklaşımlar), teknoloji odaklı çalışmaları (gelişmelerin biyobilim, farmasötik ve biyoteknoloji endüstrilerine aktarılmasını) zorunlu kılmıştır.

Tıbbın yeniden yapılanmasını öngören bu kavramsal değişimin ulusal boyutta anlaşılması; gerekli teknolojik, kurumsal, eğitsel ve hukuksal alt yapıların hazırlanması için gereklidir. Bu nedenle, yeni gelişmelerin yol açtığı sorulara ulusal boyutta yanıtlar aranmalıdır. Teknoloji, çok kısa sürelerde büyük bir veri yığınını, araştırmacı ve/veya doktorun önüne getirmektedir. Bu verinin değerlendirilmesi, halk sağlığı ve kişisel sağlık açısından önemlidir. Ancak deneyimli ve yetkin ekipleri gerekli kılmaktadır.

Çok sayıda verinin üretilebilmesi için, teknolojinin yeni olması yanısıra dış bağımlılık nedeniyle kuruluş aşamasında yüksek bir maliyet gerektirmektedir. Bunun için, ulusal sağlık problemlerini inceleyen, yetkin ekiplerin yer aldığı mükemmeliyet merkezlerinin oluşması önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR:

1.Genomics at the FDA www. fda. gov/ cder/ genomics/ download time:12.02.2007.

2.Personalized Medicine Coalition www. personalized medicinecoalition.org/ download time: 26.10.2006.

3.Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, et al. and Epidemiological Study of Familial Breast Cancer (EMBRACE); Gene Etude Prospective Sein Ovaire (GENEPSO); Genen Omgeving studie van de werkgroep Hereditiair Borstkanker Onderzoek Nederland (GEO-HEBON); International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS) collaborators group. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007;16(4):740-46.

4.Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol, 2005;23(30):7491-96.

5.Turnbull C, Hodgson S. Genetic predisposition to cancer. Clin Med, 2005;5(5):491-98.

6.Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007;16(2):342-46.

7.Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER2-positive early breast cancer. Oncologist, 2006;11 Suppl 1: 4-12.

8.Marsh S, McLeod HL. Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice. Hum Mol Genet, 2006;15 Spec No 1:R 89-93.

9.The FDA' s National Center for Toxicological Research www. fda.gov/nctr/ download time 12.02.2007.

10.Marsh S. Impact of pharmacogenomics on clinical practice in oncology. Mol Diagn Ther, 2007;11(2):79-82.

11.Imyanitov EN, Moiseyenko VM. Molecular-based choice of cancer therapy: realities and expectations. Clin Chim Acta, 2007;379(1-2):1-13.

12.The CDC' s Office of Genomics and Disease Prevention www. cdc.gov/genomics/ download time 24.02.2007.

13.Smith RD, Thorsteinsdottir H, Daar AS, Gold ER, Singers PA. Genomics knowledge and equity: a global public goods perspective of the patent system. Bull World Health Organ, 2004;82(5):385-89.

14.Bates BR, Poirot K, Harris TM, Condit CM, Achter PJ. Evaluating direct-to-consumer marketing of race-based pharmacogenomics: a focus group study of public understandings of applied genomic medication. J Health Commun, 2004;9(6):541-59.

15.World Health Organization. Genomics and world

health. Report of the Advisory Committee on Health Research. Geneva, World Health Organization 2002; 201.
16. World Health Organization. Genomics and world health. Report of the Advisory Committee on Health Research. Geneva, World Health Organization 2002; 203-204.
17. World Health Organization. Genomics and world health. Report of the Advisory Committee on Health Research. Geneva, World Health Organization 2002; 207.
18. Tae Kook Kim. Chemical genomics and medicinal systems biology: chemical control of genomic Networks in human systems biology for innovative medicine. Journal Of Biochemistry And Molecular Biology, 2004;37(1): 53-58.
19. Strausberg R and Schreiber S. From Knowing To Controlling: A Path From Genomics To Drugs Using Small Molecule Probes. Science, 2003; 300:294-95.
20. Swedlow J, Goldberg I, Brauner E, and Sorger P. Informatics and Quantitative Analysis in Biological Imaging Science, 2003; 300: 100-102.
21. Azad, NS, Rasool N, Annunziata CM, Minasian L, Whitelly G and Kohn EC. Proteomics İn Clinical Trials And Practice. Molecular and Cellular Proteomics, 2006;5.10: 1819-29.
22. Xing, X, Lai, M, Gartner, W, Xu, E, Huang, Q, Li, H, and Chen, G. Identification Of Differently Expressed Proteins İn Colorectal Cancer By Proteomics: Down-Regulation Of Secretogogin. Proteomics, 2006; 6: 2916-23.
23. Celis, JE, Gromova I, Moreira JM, Cabezon T And Gromova, P. Impact Of Proteomis On Bladder Cancer Research. Pharmacogenomics, 2004; 5: 381-94.