



Фармакогеномика и эра лекарственного милосердия

Каждое лекарство должно приносить пользу и к тому же действовать избирательно, то есть только на то звено в клетке или в тканях, которое поражено болезнью, и не затрагивать при этом другие, здоровые биологические структуры — в общем, не причинять вреда. Совместить эти условия бывает крайне сложно, если не знать мишень, на которую нужно действовать. Не случайно одно и то же лекарство может помочь одному больному, оказаться бесполезным для другого и опасным для третьего, даже если все трое страдают одним и тем же заболеванием.

«Опыты на людях»

Для коррекции огромного большинства патологических состояний, как правило, есть множество средств, из которых врач выбирает какое-то одно. А определяет он его обычно методом проб и ошибок. Исходя из клинических данных или результатов лабораторных анализов, доктор последовательно прописывает пациентам несколько различных препаратов из числа потенциально пригодных и наблюдает за реакцией организма. Не секрет, что большинство современных препаратов, включая самые дорогие, помогают менее чем половине больных. По некоторым заболеваниям, в частности онкологическим, этот показатель может быть еще ниже. И если предназначенные для химиотерапии высокотоксические препараты спасают каждого третьего пациента, то остальным больным прием этих медикаментов мало того что не приносит ис-

целения, так еще и сопровождается тяжелыми осложнениями или, в лучшем случае, неприятными побочными эффектами. При этом считается, что если новое лекарство действует на 30–40% больных клинически одинаково, то это уже хорошо.

В принципе при разработке нового медикамента фармацевтическая компания не может учитывать ни индивидуальную чувствительность к препарату, ни особенности реакции организма конкретного больного на курс назначенной терапевтической процедуры. Тем не менее производители лекарств заинтересованы в том, чтобы снизить риск нежелательного действия своих препаратов. Именно поэтому они с особой тщательностью изучают подобные феномены — как часто и у кого они наблюдаются. При этом выясняется, что пациенты с побочными эффектами от какого-то лекарства нередко образуют генетически однородную по каким-то признакам группу. В их орга-



Доктор биологических наук

С.Пашутин



ЗДОРОВЬЕ И ЛЕКАРСТВА

конкретному генотипу лекарство — с наибольшей эффективностью и без побочных эффектов.

Конечно, это не значит, что фармацевтические фирмы будут конструировать препараты на заказ, для каждого индивида. Просто лекарства будут разрабатывать для групп людей с похожим генотипом, примерно в равной степени чувствительных к создаваемому средству. Таким образом, есть надежда, что фармакогеномика позволит не только тестировать человека на склонность к той или иной болезни, но и при необходимости поможет целенаправленно подобрать нужное лекарство. Если врачи научатся выявлять варианты генов, определяющие реакцию организма на фармакологические средства, они смогут прогнозировать возможные побочные эффекты у конкретного пациента еще до начала лечения.

Польза таких предсказаний очевидна. Во-первых, лечение станет более эффективным — пациенту сразу назначат самый подходящий препарат. Во-вторых, если врач выберет лучший метод фармакотерапии уже на первом этапе, да к тому же снизится вероятность побочных реакций, пациенту будет проще соблюдать режим лечения, сократятся медицинские расходы. В-третьих, выявление генетических факторов, ответственных за реакции организма на лекарственные средства, окажется мощным инструментом в поиске новых, более эффективных препаратов. Расходы фармацевтических компаний на создание медикаментов сократятся, а их разработка ускорится. Из-за этого, кстати, должна снизиться и себестоимость лекарств.

Генетика, как известно, изучает законы наследования разных признаков. К таким признакам можно отнести устойчивость либо восприимчивость к лекарствам или тот или иной тип реакции на какой-то медикамент.

В наследственном материале, ДНК, содержатся два различных типа генов — структурные и регуляторные. Структурные гены определяют последовательность аминокислот в белках, а регуляторные — включают или выключают структурные гены и настраивают их активность, чтобы скорость биохими-

ческих процессов соответствовала потребностям клетки. Впрочем, работа белков тоже регулируется и зависит от многих факторов.

Скорее всего, мы никогда не сможем с уверенностью предсказывать формирование сложного признака, даже если научимся полностью выяснять генетическую конституцию каждого человека. Однако с каждым разом неопределенность наших прогнозов будет становиться все меньше и меньше, хотя и не снизится до нуля. Применительно к большинству заболеваний это означает, что дефектный ген — еще не приговор. Он проявится с какой-то вероятностью при совместном действии наследственных факторов и определенных условий внешней среды. Но если понятие «генотип», то есть совокупность генов индивидуума, еще можно формализовать, то представления о среде — пока не удастся.

Что стоит за недугом — судьба или случай?

Условно все болезни можно разделить на врожденные и приобретенные. Те, которые возникают по схеме «один ген — одно повреждение — одна болезнь», относятся к классическим наследственным, то есть врожденным заболеваниям. Их число не превышает пяти тысяч, при том что всего болезней известно более тридцати тысяч. Все остальные связаны с действием многих генов и вредным влиянием внешних факторов. Иными словами, подавляющее большинство патологических процессов в организме контролируются не каким-то одним, а группой взаимосвязанных генов. К примеру, при бронхиальной астме в такую генную сеть (комплекс разных генов, сочетанное действие которых обеспечивает соответствующие метаболические процессы) вовлечены гены, отвечающие за реакцию бронхов на различные воздействия; те, что задействованы в эндокринной секреции, а также гены иммунного ответа. В итоге получается, что при похожих проявлениях недуга у заболевших могут быть повреждены совершенно разные группы генов. И коль скоро лекарство действует на один из этих участков, а у пациента нарушен

ниже есть мишень, зависящая от особенностей наследственного аппарата, которая и делает их уязвимыми именно для этого средства.

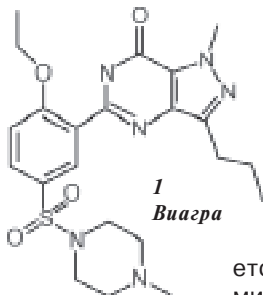
Перспективы триумфа

Указать, относится ли пациент к такой группе риска, или точно подобрать для страдающих наиболее подходящее им средство оказалось вполне по силам новой науке, созданной на стыке медицинской генетики и клинической фармакологии. Этот союз породил два разных термина — «фармакогенетика» и «фармакогеномика», со следующим их толкованием. Фармакогенетика изучает влияние индивидуальных генетических различий на безопасность и эффективность лекарственных препаратов. По сути, это составная часть фармакогеномики, которая, в свою очередь, исследует геном человека либо другого биологического объекта, чтобы найти максимально подходящее к

совсем другой, то никакой пользы от этого медикамента не будет, а вред очевиден — возможные нежелательные эффекты и упущенное время.

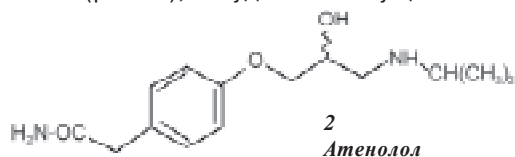
Непредсказуемая реакция организма на лекарство может быть обусловлена не только тем, что врач не знает, какое именно звено патогенеза затронуто у данного больного, но и генетическими факторами.

Например, эффективность виагры (рис. 1) в немалой степени определя-



ется модификация гена GNB3, кодирующего несколько сигнальных белков. Среди мужчин, располагающих TT-модификацией этого гена, эффективность виагры составляет около 90%. У пациентов с модификациями TC и CC успех терапии отмечается лишь в половине случаев.

Сейчас по такому же алгоритму, то есть в зависимости от присутствия того или иного аллельного варианта гена у конкретной группы больных, начинают осуществлять подбор антигипертензивной терапии. Клинические исследования проводят, например, в США доктор Гбенга Софורה из Университета Вандербилта (Нэшвилль) и доктор Брайен Пакетт из Университета штата Вирджиния (Ричмонд). В частности, если у больного находили Gly389 разновидность гена β -1-адренорецептора, то, применяя атенолол (рис. 2), не удавалось существенно

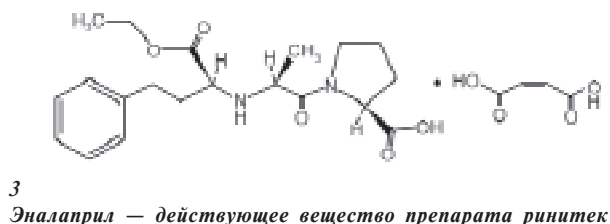


снизить артериальное давление и частоту сердечных сокращений, в отличие от пациентов с вариантом Arg389.

Сходная картина наблюдается и при местных гемодинамических нарушениях в случае диабетической нефропатии (серьезном микрососудистом осложнении сахарного диабета — внутрипочечной гипертензии в почечных артериолах). У пациентов с вариантом «II» гена ангиотензин-1-превращающего фермента антипротеинурический эффект при лечении препаратом ренитек (рис. 3) достигался быстро. Носителей варианта «ID» приходилось лечить дольше, а на больных с «DD»-вариантом препарат почти не

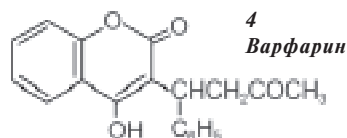
действовал независимо от сроков лечения.

Кроме того, при использовании существующих и разработке новых лекарств необходимо учитывать метаболические особенности больных. У разных людей скорость переработки и удаления одного и того же лекарства может отличаться в десятки раз. Это значит, что действие химических соединений зависит еще от эффективности их «усвоения» и выведения из



органов и тканей, поэтому комбинация препаратов, безопасная для одного пациента, может дать серьезные побочные эффекты при лечении другого. Отвечая за эти различия гены, входящие в систему детоксикации, они управляют синтезом, а через него и активностью соответствующих ферментов. В зависимости от состояния последних всю человеческую популяцию можно разделить на несколько групп по скорости метаболизма лекарственных веществ или, другими словами, по риску развития побочных реакций в ответ на обычные дозы препаратов.

Варфарин (рис. 4) — антикоагулянт,



то есть препарат, понижающий свертываемость крови, — разрушается ферментом из группы цитохромов P450. Примерно у 18% людей встречается вариант гена, кодирующий пониженную активность этого фермента. Если такие пациенты будут получать варфарин, то в связи с его медленным выведением им грозит серьезное внутреннее кровотечение. Именно поэтому при назначении этого препарата необходимо контролировать параметры свертывающей системы крови и тщательно подбирать его дозу.

Дозозависимый эффект медикаментов может быть также обусловлен генетическими различиями, связанными с полом больного. В этом году в журнале «The Pharmacogenomics Journal» были описаны результаты исследования больных с нарколепсией (непреодолимой сонливостью в дневное время). Мужчины и женщины обладают разными вариантами гена COMT, ко-

торый отвечает за синтез фермента, участвующего в метаболизме дофамина. Вариант L-гена кодирует малоактивную форму фермента и чаще встречается у женщин, тогда как у мужчин более распространена H-форма гена, при которой белок обладает высокой активностью. Поэтому женщинам с L-вариантом требовалось на 100 мг меньше препарата, чем мужчинам.

Близок ли лекарственный рай?

Сейчас уже ясно, что путь к прямому фармакологическому воздействию на гены, ответственные за развитие патологического процесса, начинается с расшифровки всех генов. С первой, начальной стадией этой программы исследователи успешно справились, в общих чертах определив к началу 2001 года последовательность трех миллиардов пар нуклеотидов, образующих геном человека. В результате мы знаем генетический текст, и дальше нам предстоит картировать и проанализировать все гены человека, а это потребует огромных усилий. Выявление генов и определение их функции — крайне трудное дело, и нередко из-за несовершенства технологий не все гены опознаются при картировании, то есть в структурной части генома выявляют последовательность нуклеотидов, похожую на ген, но идентифицировать ее пока не удастся. Однако что проку в самой полной и точной наследственной карте, если неизвестно, какие гены за что отвечают, а тем более как взаимодействуют несколько генов и как их контролируют регуляторные участки ДНК?

Разнообразие по количественным признакам в основном определяется эволюционными преобразованиями в регуляторных, или «архитектурных», единицах генома. К ним относится семейство гомеозисных, или hox-генов, контролирующих фенотипическую организацию путем каскадного изменения активности генов эмбриогенеза. К примеру, достаточно точечной мутации в одном из hox-генов для того, чтобы у конкретной особи произошли радикальные изменения формы тела.

И хотя современные знания позволяют предсказать последствия мутаций в структурных генах, они недостаточны для того, чтобы предсказать фенотип при мутациях в регуляторных генах. Трудно просчитать, как продукт измененного регуляторного гена будет взаимодействовать с участками связывания и к чему это приведет на уровне организма. Другими словами, даже знание численности генов, их структуры и хромосомной локализации — всего лишь полдела. Чтобы разобраться

в процессах, происходящих в организме человека, надо понять, как функционируют гены, как действует система, регулирующая их работу. Следовательно, на очередном этапе фармакогеномических изысканий необходимо изучить деятельность генов в разных клетках и тканях организма, а также в разные периоды его жизни.

По данным «Nature» (2004, т. 431, р.931), в человеческом геноме находится 20–25 тысяч генов, кодирующих белки, и 2188 сегментов ДНК, которые могут оказаться таковыми, то есть эти «белые пятна» пока еще не идентифицированы. Из всех этих генов медицинский интерес представляют именно те, из-за которых в силу мутаций человеческий организм при неблагоприятном стечении обстоятельств (вредном воздействии внешних факторов) может стать повышено восприимчивым к тому или иному заболеванию. Как только такой ген будет найден (методы поиска генов — см. «Химию и жизнь», 2000, № 3 и 2001, № 2), а его структура установлена, надо будет понять, как работает кодируемый им белок. Затем, когда выяснят функцию белка и то, как он регулируется, можно разрабатывать стратегию лечения болезни. Можно искать лекарство, которое будет выполнять функцию поврежденного белка или, наоборот, подавлять активность белка, если болезнь связана с его сверхпродукцией. Можно идти и по другому пути: ввести в клетки вместо дефектного «гена заболевания» неповрежденную копию того же самого гена. Этот способ лечения называют генотерапией, и в ближайшие годы, по мере усовершенствования методов доставки генов и контроля их экспрессии, он может стать обычной терапевтической процедурой.

Фармакогеномика: методические подходы

Путь от обнаружения генов к обнаружению их функций весьма сложен. Некоторые надежды возлагаются на поиск генетических маркеров (участков ДНК, которые легко определить экспериментально и которые встречаются вместе с искомыми генами) или отличий в нуклеотидной последовательности у больных людей по сравнению со здоровыми. Это позволяет довольно точно установить хромосомную локализацию генов, отвечающих за восприимчивость к данной болезни. Иногда трудоемкую работу по генотипированию мутаций можно заменить более простой диагностикой, в частности определением сопутствующих продуктов метаболизма. Например, в лимфоцитах пациентов, стра-

дающих болезнью Альцгеймера, обнаружен специфический белок, именуемый «тау-протеином», и притом в количествах, вполне достаточных для выявления в амбулаторных условиях. А поскольку в крови других людей этот белок отсутствует, его можно использовать как маркер болезни Альцгеймера. К сожалению, это заболевание пока неизлечимо, но зато поддаются коррекции некоторые другие патологические состояния, которые врач может ошибочно принять за эту болезнь. Если таких ошибок больше не будет, это уже шаг вперед.

Исцеление без осложнений — фармдизайнеры

Известно, что около 90% потенциальных лекарственных препаратов отсеивается на этапе клинических испытаний. В большинстве случаев это связано с недостаточной эффективностью или безопасностью исследуемых веществ. И даже получение всех требуемых разрешений на производство и реализацию — это необходимое, но еще не достаточное условие для того, чтобы удержаться на рынке. Нередко после начала широкого применения у лекарственного препарата обнаруживается побочный эффект, не выявленный во время клинических испытаний. Такой медикамент приходится изымать из продажи, хотя большинству пациентов он не вредит и даже помогает. Он опасен только потому, что неизвестно, кто его не переносит.

Поэтому одной из первых точек приложения для фармакогенетики стала онкология. Главным образом потому, что большинство противоопухолевых препаратов очень токсичны. Например, тиогуанин и меркаптопурин применяются для химиотерапии острой лейкемии, а также для профилактики отторжения пересаженных органов и тканей. Фермент тиопуринметилтрансфераза (ТПМТ) в норме обезвреживает эти вещества, однако у одного из 300 человек он отсутствует, а примерно у 10% людей его активность снижена. В некоторых зарубежных клиниках уже сейчас перед курсом лечения

измеряют активность ТПМТ, чтобы избежать неприятных последствий. Если активность фермента снижена, уменьшают и дозы препаратов.

Строго говоря, чтобы клинические испытания статистически значимо подтверждали безопасность и эффективность препарата, его необходимо проверять на больших группах добровольцев, но это очень долго и экономически нецелесообразно. Реальной альтернативой может стать использование геномных технологий. Они позволят фармацевтическим компаниям уменьшить коммерческие риски из-за возможных отзывов препарата с рынка, поскольку исследователи и врачи будут заранее знать, кому лекарство поможет, а у кого вызовет тяжелые побочные реакции. Это позволит сократить расходы на разработку лекарств: меньше придется платить участникам клинических испытаний из опытной и контрольной групп, снизятся затраты на их пребывание в стационаре. На практике это означает, что если у фармкомпании есть доведенное до стадии клинических испытаний лекарство, которое может вызвать у пациентов побочные эффекты, то добровольцев перед испытаниями будут тестировать. Если фармакогеномический анализ покажет, что данное лекарство для них неэффективно либо вредно, их не возьмут. Зато препарат одобрят для назначения тем больным, которым он поможет. Кроме того, это позволит вернуть на рынок многие жизненно важные медикаменты, не получившие одобрения из-за высокого риска осложнений, если фармакогенетики научатся выявлять больных, которые получают наибольшую пользу от применения этих медикаментов.

Таким образом, есть основания надеяться, что фармакогеномика сумеет решить насущные задачи практического здравоохранения: поможет находить оптимальные мишени фармакологического воздействия, отсеивать неперспективные соединения еще на доклинических этапах их разработки, а также выбирать группы пациентов, которым применение новых лекарств принесет пользу, а не вред.

