

Η συμβολή της Γενωμικής στη δημιουργία νέων φαρμάκων

Αλέξανδρος Πίντζας

*Μοριακός Βιολόγος, Διευθυντής Ερευνών, Ινστιτούτο
Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας (IBEB),
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

 το τέλος του 20ού και στις αρχές του 21ου αιώνα έχουν σημειωθεί δύο διαφορετικές αλλά και συσχετιζόμενες εξελίξεις στην ιατρική και τη βιοϊατρική επιστήμη. Η «γενωμική επανάσταση» είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της γνώσης μας στη γενωμική καθώς και στην ανάπτυξη τεχνολογιών για γρήγορη εξόρυξη και επεξεργασία γενωμικών στοιχείων. Το ίδιο διάστημα, μία «Θεραπευτική επανάσταση» είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία φαρμάκων που μπορούν να θεραπεύσουν ή να ελέγξουν, με επιτυχία, ασθένειες που εκτείνονται από υπέρταση μέχρι παιδική λευχαιμία. Μετά την αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος νέα μόρια-θεραπευτικοί στόχοι προέκυψαν σε ασθένειες και νέες ειδικές ουσίες αναπτύσσονται και ελέγχονται ως νέες θεραπείες.

Ωστόσο, η ανάπτυξη αυτών των φαρμάκων αύξησε τη σημασία της ατομικής απόκρισης σε κάθε μία από τις εφαρμοζόμενες θεραπείες. Οι ραγδαίες εξελίξεις στη γενωμική μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, έτσι ώστε να χορηγούνται σε αυτούς τους ασθενείς που πιθανότατα να αποκριθούν με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών. Με αυτό τον τρόπο θα επιτευχθεί η

καλύτερη δυνατή διασύνδεση των αρχών ενός ερευνητικού εργαστηρίου με την κλινική με απώτερο σκοπό το μέγιστο όφελος του ασθενούς.

Τα κυριότερα κλασικά αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά είναι τα εξής:

Αντιμεταβολίτες methotrexate, fluorouracil, gemcitabine

Αλκυλιωτικοί παράγοντες cyclophosphamide, chlorambucil

Αναστολείς τοποϊσομεράσης doxorubicin, CPT-11

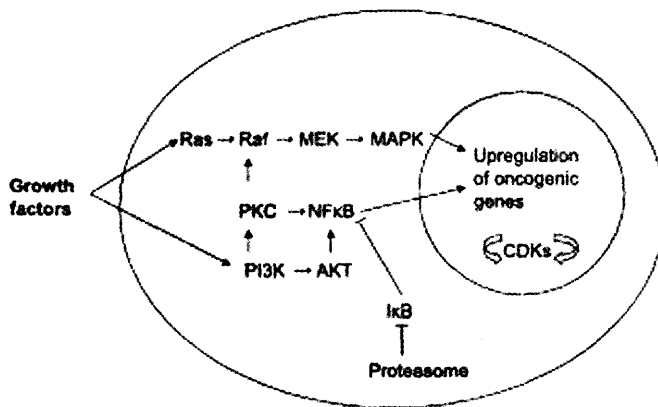
Φυτικά αλκαλοειδή vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, dosetaxel

Τα συμβατικά αντικαρκινικά θεραπευτικά σχήματα όπως η κυταροτοξική χημειοθεραπεία και η ραδιοθεραπεία αναπτύχθηκαν στη βάση της παρατήρησης ότι τα κακοήθη κύτταρα πολλαπλασιάζονται ταχύτερα από τα φυσιολογικά. Παρόμοια η κυταροτοξική χημειοθεραπεία μπορεί να παρεμποδίσει τον σχηματισμό μικροσωληνίσκων που είναι απαραίτητοι για μιτωτικά γεγονότα που τελικά επηρεάζουν την κυτταρική επιβίωση.

Χωρίς αμφιβολία οι συμβατικές θεραπείες έχουν επιφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα επιβίωσης των ασθενών, σε καρκινοπαθείς κυρίως με νόσο του παχέος εντέρου και του μαστού. Εκτός όμως από τα πλεονεκτήματα που πηγάζουν από τις συμβατικές κυταροτοξικές θεραπείες, η απορρέουσα τοξικότητά τους μειώνει την ποιότητα ζωής των καρκινοπαθών.

Στοχευμένες θεραπείες

Προέκυψε η ανάγκη νέων θεραπειών που είναι ειδικές και στοχεύουν σε συγκεκριμένους θεραπευτικούς στόχους (target based therapies).



Inhibitor	Company	Target kinase(s)	Status
Flavopiridol	Aventis	Cdks	Phase II
E7070	Eisai	Cdks	Phase I
Cyc202	Cyclacel	Cdks	Phase I
Bryostatin-1	Bristol Myers Squibb	PKC	Phase I-II
PKC412	Novartis	PKC, Flt-3	Phase I/IIA
UCN-01	NCI	PKC, chk1	Phase I
ISIS 3521	ISIS	PKC- α	Phase I/II
GEM231 (antisense)	Hybridon	PKA	Phase I
SCIO-469	Scios	p38	Phase I
ISIS 5132 (antisense)	ISIS	c-RAF	Phase I
STI571, Gleevec TM	Novartis	Abl (c-Kit, PDGF-R)	Phase IV (p.o.): FDA approval 5/01
ZD 1839 (Iressa)	AstraZeneca	EGF-R	Phase III (p.o.)
OSI-774	Roche/Genentech/OSI	EGF-R	Phase III (p.o.)
PKI166	Novartis	EGF-R/HER-2	Phase I (p.o.)
CI-1033	Pfizer/Warner-Lambert	EGF-R/HER-2	Phase I (p.o.)
EKB-569	Wyeth-Ayerst	EGF-R/HER-2	Phase I (p.o.)
GW-2016	GlaxoSmithKline	EGF-R/HER-2	Phase I (p.o.)
SU5416	SUGEN	KDR	Phase III (i.v.)
PTK787/ZK222584	Novartis/Schering AG	KDR	Phase I (p.o.)
SU6668	SUGEN	KDR (PDGF-R, FGF-R)	Phase I (p.o.)
ZD6474	AstraZeneca	KDR (EGF-R)	Phase I (p.o.)
CEP2583	Cephalon	Trk	Phase II

Τα κυριότερα είδη αυτών των νέων φαρμάκων είναι:

- Μικρές ουσίες αναστολείς
- Θεραπευτικά αντισώματα
- Γονιδιακή θεραπεία-ϊικές θεραπείες

α) Μικρά μόρια αναστολείς κινασών (σε κλινικές δοκιμές)

Το πρώτο φάρμακο αναστολέας κινάσης Gleevec

Θεραπεύει τα συμπτώματα της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (CML) με συνεχή χορήγηση, αναστέλλοντας την κίνηση BCR-ABL

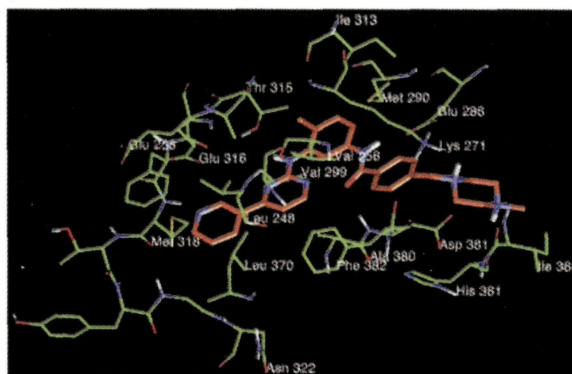
β) Το πρώτο παράδειγμα θεραπευτικού αντισώματος

(Herceptin-Trastuzumab)

Το Trastuzumab (Herceptin) είναι το πρώτο διαθέσιμο αντίσωμα στην κλινική που στοχεύει προϊόν ογκογονιδίου και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου. Στοχεύει στην αναστολή της δράσης του ογκογονιδίου HER2/neu

γ) Η γονιδιακή θεραπεία είναι μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος αντικαρκινικής θεραπείας. Χρησιμοποιεί οχήματα μεταφοράς γονιδίων όπως αδενοϊούς ρετροϊούς. Υπάρχει το πρόβλημα της ασφάλειας αυτών των οχημάτων, το οποίο έχει καθυστερήσει την ανάπτυξή τους τα τελευταία χρόνια.

(a)



(b)

