

Gener, biologiske markører og valg af den rigtige behandling

Et spørgsmål om at udnytte viden, teknologi og
sundhedsressurser optimalt



Vi oplever i disse år en sand revolution i udviklingen af nye teknologier til at bestemme vores geners sammensætning. Og det helt ned til den mindste molekulære enhed. De nye teknologier giver os indsigt i, hvad der går galt, når vi bliver syge, og baner vejen for en mere intelligent tilgang til valg af behandling. I mange tilfælde vil vi oven i købet være i stand til at gribe ind, før en sygdom overhovedet opstår eller giver symptomer.

Udgifterne til medicin eksploderer - halvdelen er nytteløs

Parallelt med denne nye indsigt står det i stigende grad klart, at den vestlige verden ikke kan fortsætte med at øge sundhedsudgifterne, som vi historisk har gjort det. Undersøgelser har vist, at kun omkring halvdelen af den medicin, der ordineres, har helbredende effekt. Og når vi taler om kræftmedicin, anslås succesraten at være helt nede omkring 25 procent.

Overført til danske forhold betyder det, at samfundet i dag spilder mellem 5 og 8 milliarder kroner på virningsløs medicin – om året. Det svarer til, hvad det koster at bygge et splinternyt supersygehus. Hertil skal lægges de udgifter, der er forbundet med bivirkninger og nedsat produktivitet i samfundet. Et meget stort spild. De menneskelige omkostninger ved ikke at blive helbredt er umulige at kvantificere. Med andre ord: Vi har ikke råd til at fortsætte, som vi gør det i dag.

Små, men afgørende genetiske forskelle

Udfordringen består i, at vores gener er utroligt ens, og at kun meget små forskelle adskiller normal fra sygdom. Af de tre milliarder sukermolekyler, som vores kromosomer består af, er det kun tre millioner sukermolekyler, der vil være forskellige mellem to mennesker, og langt de fleste af disse forskelle har

Kromosomer

Vores celler indeholder 23 kromosomer, som findes i to kopier (undtaget er dog æg- og sædceller). Hvert kromosom består af DNA, som er opbygget af fire forskellige sukermolekyler forkortet A, G, T og C. Disse 4 sukertyper er i kromosomerne arrangeret i en bestemt rækkefølge, som udgør generne.

Gener

Generne bestemmer ikke kun, f.eks. hvilken øjen- eller hudfarve vi har, men også om vi kan være disponeret for visse sygdomme som f.eks. risiko for at få en blodprop. Generne indeholder information om - eller "koder for", som det hedder - hvilke proteiner og andre molekyler der skal laves i cellerne.

Der findes ca. 30.000 forskellige gener i vores kromosomer, og hvert gen koder for et bestemt mRNA-molekyle, som kan give ophav til et protein. Et gen kan være mere eller mindre aktivt, hvilket vil sige, at det udtrykker mere eller mindre protein.



ingen betydning for sygdom eller behandling. Men i nogle tilfælde kan selv en enkelt ændring af de tre milliarder suktermolekyler have alvorlige konsekvenser. Hvis en person for eksempel er født med APOB3500-mutationen, vil det øge sandsynligheden for en alvorlig hjertekarsygdom inden fyreårsalderen.

Molekylerne sladrer – nyttige biologiske markører

For at vi kan drage fordel af informationen om genernes aktivitet skal vi kunne relatere den til de forskellige sygdomme. Det er en kompliceret proces, hvor de genetiske parametre skal sammenholdes med en større patientgruppe og selvfølgelig en rask kontrolgruppe. Til at måle genernes aktivitet og forskellighed benytter forskerne forskellige reagenser i deres laboratorium. Det er netop sådanne reagenser, Exiqon sælger til genforskere verden over.

Hvis det lykkes at identificere specifikke genetiske ændringer og relatere dem til en sygdom eller en positiv respons på en behandling, kalder man molekylet for en biologisk markør.

Førhen blev biologiske markører først og fremmest brugt som fysiologiske indikatorer for f.eks. blodtryk eller hjertefrekvens. I de senere år er biologiske markører blevet synonyme med molekylære markører. Både behandelende læger og den farmaceutiske industri benytter

RNA og miRNA

RNA er den aktive form af generne. RNA kan danne protein eller "forblive" som RNA og indgå i cellernes mange andre funktioner. miRNA-molekyler er de RNA-molekyler, der bestemmer, hvor meget protein der skal dannes i cellen. miRNA-molekylerne er det, man kalder regulatoriske molekyler, hvilket vil sige, at de bestemmer, hvor aktive de protein-kodende gener er. Der findes ca. 1000 forskellige miRNA-molekyler i de menneskelige celler.

Genudtrykkelse

For at de proteiner, som generne koder for, skal kunne påvirke cellerne i kroppen, skal generne udtrykkes. Dette sker ved en proces, hvor genernes kode afkodes og oversættes til proteiner. De seneste års forskning har vist, at denne proces oftest er kontrolleret af forskellige miRNA-molekyler.

Biologiske markører

Inden for den molekylærdiagnostiske verden er en biologisk markør et ændret gen eller et molekyle, f.eks. miRNA, som kan bruges til at stille tidlige og præcise diagnoser eller til at forudsige, hvordan en sygdom vil udvikle sig, eller hvordan en patient vil reagere på en given behandling.

Kvantitativ PCR eller qPCR

qPCR er den mest udbredte metode til at måle DNA og RNA, da den er uhyre følsom og i princippet kan måle en enkelt kopi af en biologisk markør. Metoden kan udføres fuldautomatisk på en robot, og processen fra start til slut kan udføres på bare fire timer. På grund af metodens ekstreme følsomhed benyttes den til at måle biologiske markører i blod. Exiqons vigtigste produkter baserer sig på qPCR målemetoden.

sig i dag af moderne biologiske markører. Biologiske markører kan måles i materialer som urin, blod og væv. Blod er dog klart at foretrække fra et håndterings-synspunkt, da blod nemt kan udtages, opbevares og transporteres. Blod skaber imidlertid meget store udfordringer, når det kommer til den praktiske anvendelse af de biologiske markører, da markørerne ofte er ustabile. Undtaget er dog miRNA-molekyler, som er endog yderst stabile.

Stort potentiale til gavn for alle

Patienterne, samfundet og den farmaceutiske industri er i disse år ved at høste de første frugter af den ny molekylærgenetiske viden, om end vi kun har set toppen af isbjerget.

De fleste har vel selv prøvet eller kender nogen, hvor det har været svært at få stillet den rigtige diagnose, og hvor den behandling, der i første omgang blev valgt, ikke var optimal – enten fordi den ikke havde den ønskede helbredende effekt, eller fordi bivirkningerne var for store. Der er derfor et stort ønske om at forbedre helbreds mulighederne og livskvaliteten for patienterne.

ANEKNOTE

Craig Venter er pioneren, der stod bag sekvenseringen – kortlægningen – af det første sæt af vores kromosomer. Som chef for projektet valgte Craig at sekvensere sine egne kromosomer. Ved sekvenseringen blev det klart at, han havde to ændringer i det gen, der hedder apoE. apoE koder for et protein, der er nødvendigt for kroppens fremstilling af et vigtigt lipoprotein (fedtholdigt protein). Der findes tre kendte genetiske varianter af dette gen: E3, E2 og E4. Det viste sig, at Craig havde apoE-genet med varianterne E3 og E4, som er relateret til Alzheimer's og tidlige hjertefejl. Ved at læse i sin egen "bog om livet", som Craig kalder denne afkodning af generne, blev han i stand til at tage sine forholdsregler. Craig er kommet på special diæt med motion og indtager statin, der sænker kolesterolindholdet i blodet.

Samfundet har et klart behov for at reformere behandlingssystemet, da væksten i sundhedsudgifterne ikke kan bæres af samfundet. Undersøgelser i USA har vist, at i 2017 vil 1/5 af USA's bruttonationalprodukt gå til sundhedssystemet, og vi ser de samme tendenser i Danmark. Det har intet samfund råd til.

Den farmaceutiske industri har også et stort incitament til at benytte den nye genetiske indsigt. Ikke kun fordi der er et samfundskrav om billigere behandlinger. Men også fordi den medicinske produktudvikling og de nødvendige kliniske test kan gøres langt billigere, hvis selskaberne benytter sig af biologiske markører. Og ikke

mindst fordi de biologiske markører kan være med til at redde den farmaceutiske industri fra den patentkrise, branchen står over for. De store farmaceutiske selskaber vil i de kommende år opleve, at medicin for næsten 150 milliarder dollars i årlig omsætning mister patentbeskyttelse. En nylig domsafgørelse har imidlertid åbnet op for, at patentbeskyttelsen kan forlænges, hvis behandlingen med et lægemiddel kan gøres afhængig af en biologisk markør og derved kræver en diagnostisk test, der udvælger de patienter, som lægemidlet kan helbrede.

I de kommende par år vil vi se en sand evolution i, hvordan vi kan måle og benytte biologiske markører. Nødvendigheden af at reformere sundhedssystemet og effektivisere den medicinske udvikling er åbenbar. Det er sjældent, at alle interessenter har samme interesse, som det er tilfældet her. Vi vil få nye muligheder inden for brugen af biologiske markører til tidlig opdagelse af sygdomme, diagnose, prognose og behandlingsvalg.

Exiqons patenterede måleteknologi, LNA™

LNA™ står for Locked Nucleic Acids og er opfundet på Københavns Universitet. LNA™ er et syntetisk sukker, der ligner naturens egne G, A, T og C-komponenter, men med forbedrede egenskaber. Ved at benytte LNA™ i Exiqons produkter til forskel fra DNA, som benyttes af vores konkurrenter, opnås ofte hundrede gange bedre kvalitet af målingen. Det svarer til at sammenligne TV med gammeldags lav opløsning med moderne, højtop-løseligt HD TV.

Skræddersyet medicin

Skræddersyet medicin – eller "personalized medicine" – betyder, at lægerne kan vælge en behandling, der tager højde for patientens biologiske profil. Som en del af diagnosen bliver patienten testet for visse biologiske markører – f.eks. i en blodprøve – som påviser, hvilken kategori patienten tilhører og dermed, hvilken medicin der har størst mulighed for at virke på netop denne type patient.

Exiqon har etableret samarbejder med en række af verdens største farmaceutiske selskaber om at identificere biologiske markører ved brug af Exiqons patenterede måleteknologier og biologiske markører. Roche og Novartis er to selskaber, der i mange år har forfulgt denne strategi, men de fleste større farmaceutiske selskaber går i dag den vej. Senest har H. Lundbeck i efteråret 2010 meldt ud, at de vil benytte biologiske markører i den medicinske produktudvikling.

Exiqon leverer den nødvendige teknologi

Exiqons rolle er ikke uvæsentlig. Exiqon besidder den bedste teknologi til måling af DNA og RNA, nemlig LNA™-teknologien. Når vi benytter denne kemi i vores produkter, kan vi opnå langt større præcision og følsomhed end vores konkurrenter. Dette er dokumenteret af dusinvis af uafhængige forskergrupper i internationale tidsskrifter. Exiqon er også en blandt fire selskaber, der har fået adgang til den patentportefølje, som beskriver brugen af de vigtige miRNA-markører til diagnostisk brug. Exiqon sælger i dag produkter til universiteter og farmaceutiske industrier over hele verden, som benytter vores forskningsprodukter til at identificere nye biologiske markører.

Markedet for måling af DNA og RNA er ganske ukendt af de fleste investorer i Danmark, men faktisk repræsenterer det en årlig værdi på over 50 milliarder kroner.