



e-VOLUCIJA GENOMA

Ivan Đikić

BIG IDEAS III

e-VOLUCIJA GENOMA

Ivan Đikić

 **Europska
investicijska
banka**

banka EŮ-a 



eib.org/bigideas

E-volucija genoma

© Europska investicijska banka, 2020.

Sva prava pridržana.

Svi upiti o pravima i dopuštenjima šalju se na adresu **publications@eib.org**

Fotografije: © Getty Images, Shutterstock. Sva prava pridržana.

Odobrenje za reproduciranje ili korištenje tih fotografija mora se zatražiti izravno od nositelja autorskog prava.

Nalazi, tumačenja i zaključci predstavljaju mišljenje autora i ne odražavaju nužno stavove Europske investicijske banke.

Ovaj je esej dostupan i u formatu e-knjige eBook na Apple Books, Kindle, Kobo i na poveznici **eib.org/bigideas**

pdf: QH-03-20-217-HR-N ISBN 978-92-861-4678-7 doi: 10.2867/180840

eBook: QH-03-20-217-HR-E ISBN 978-92-861-4680-0 doi: 10.2867/634787

BIG IDEAS

„Ostvarili smo velik napredak, no još uvijek smo ranjivi i naša zajednička predanost borbi protiv globalnih zdravstvenih izazova još je nedovoljno snažna. Unatoč svim našim spoznajama i novim tehnologijama, bez usredotočenih napora na globalnoj razini, naš uspjeh ostaje ograničen. Danas to možemo jasno vidjeti.“

Sekvenciranje ljudskog genoma početkom ovog tisućljeća označilo je osvit novog doba u biomedicini. S pomoću nanotehnologije i robotike stvoreni su inovativni alati i učinkovite dijagnostičke tehnike. Veliki pomaci u razvoju terapija omogućili su nam ovladavanje HIV-om, dok se u liječenju raka provode posebno prilagođene terapije. Međutim, i dalje se suočavamo s ogromnim izazovima, ne samo kada je u pitanju bolest kao što je rak, već i s obzirom na neurodegenerativne i brojne druge bolesti.

Istovremeno, međunarodna putovanja i mobilnost, kao i globalizirana trgovina, utječu na naše životne uvjete i diljem svijeta potiču širenje zaraznih bolesti i novih virusa kao što je uzročnik bolesti COVID-19.

Hrvatski liječnik i znanstvenik Ivan Đikić analizira izazove u području suvremenih medicinskih istraživanja, nove prijetnje, poput pandemija, i ulogu koju igraju zdravstveni sustavi.

Ovo je dvanaesti po redu esej iz serije „Big Ideas“ Europske investicijske banke.

EIB je pozvao međunarodne idejne predvodnike da napišu koju riječ o najvažnijim aktualnim pitanjima današnjice. Ti eseji podsjetnik su na to da nam je prijeko potreban nov način razmišljanja kako bismo zaštitili okoliš, promovirali jednakost i poboljšali živote ljudi širom svijeta.

A futuristic DNA double helix structure is depicted, rendered in a metallic, glowing purple and blue color scheme. The structure is composed of thick, cylindrical rods connected by glowing, spring-like elements, giving it a mechanical and high-tech appearance. The background is dark with bokeh light effects, suggesting a digital or laboratory environment. The text 'e-VOLUCIJA GENOMA' is overlaid in the lower right quadrant in a bold, white, sans-serif font.

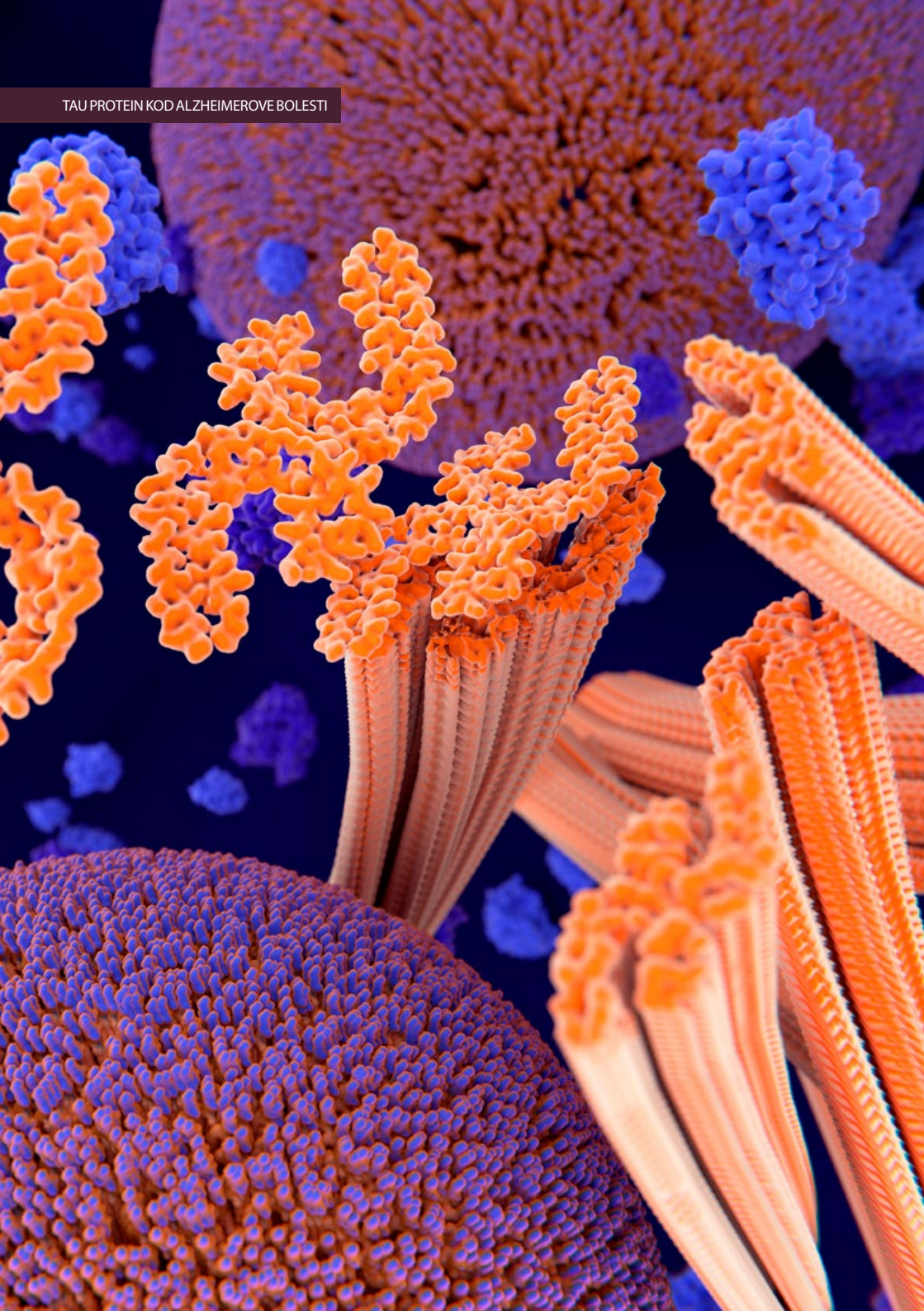
**e-VOLUCIJA
GENOMA**

E-VOLUCIJA GENOMA

Sekvenciranje ljudskog genoma početkom ovog tisućljeća označilo je osvit novog doba u biomedicini. Sekvenciranje genoma postalo je toliko brzo i jeftino da se može rutinski primijeniti na pojedinačne pacijente, što dovodi do utvrđivanja genetičkih varijanti koje su s jedne strane ključni pokretači razvoja bolesti, a s druge strane uzrok različitog odgovora na terapije. Osim toga, nanotehnologija i robotika stvorile su inovativne terapijske alate i napredne dijagnostičke tehnike, kao što su analiza svih ljudskih proteina (proteomika) i obrada podataka dobivenih snimanjem tkiva pacijenata u visokoj rezoluciji, što znatno pripomaže postavljanju dijagnoze pouzdanim otkrivanjem prvih znakova bolesti. Navedenim tehnologijama promatraju se različita obilježja tijeka bolesti kroz vrijeme i daje se cjelovitija slika pojedinačnog stanja pacijenta. Zahvaljujući tehnološkim pomacima i evoluciji genoma u medicini, pojedinom pacijentu sada možemo pružiti bolje prilagođenu dijagnostiku, veću terapijsku učinkovitost i smanjene nuspojave. Primjenom takvih pristupa „precizne medicine“, promiče se napredak zdravstvene skrbi i produljuje životni vijek opće populacije.

” Trenutačna pandemija bolesti COVID-19 gorak je primjer toga koliko su naši sustavi zapravo osjetljivi. Osim nepredvidivih prijetnji u obliku pojave novih virusa, demografske promjene, posebno s obzirom na urbanizaciju, starenje stanovništva, društvena kretanja i neurodegenerativne bolesti koje se ne mogu liječiti predstavljaju čitav niz gorućih pitanja u Europi.

TAU PROTEIN KOD ALZHEIMEROVE BOLESTI



Unatoč tim postignućima, i dalje postoje znatni zdravstveni izazovi, a trenutačna pandemija bolesti COVID-19 gorak je primjer toga koliko su naši sustavi zapravo osjetljivi. Osim nepredvidivih prijetnji u obliku pojave novih virusa, demografske promjene, posebno s obzirom na urbanizaciju, starenje stanovništva, društvena kretanja i neurodegenerativne bolesti koje se ne mogu liječiti predstavljaju čitav niz gorućih pitanja u Europi. Istodobno, zbog sve većih profesionalnih zahtjeva, kroničnog stresa u radu i širenja novih vrsta bolesti uslijed globalizacije, situacija postaje još složenija. S obzirom na te, ali i druge izazove, promicanje zdravlja i dalje je jedan od najvažnijih izazova suvremenih društava.

Europska unija i njezine države članice zdravlje smatraju jednim od glavnih prioriteta. U okviru programa djelovanja Unije u području zdravlja, države članice nastoje dodatno ojačati zdravstvene sustave i poboljšati programe usmjerene na obrazovanje građana kako bi izgradile snažnije zajednice utemeljene na znanju. Ovaj esej predstavlja osvrt na znanstveni i tehnološki napredak koji pruža nove terapijske mogućnosti za najznačajnije bolesti ljudi i osiguravanje zdravlja u Europi i širom svijeta.

NAČIN ŽIVOTA I KLIMATSKE PROMJENE UGROŽAVAJU NAŠE ZDRAVLJE



NAČIN ŽIVOTA I KLIMATSKE PROMJENE UGROŽAVAJU NAŠE ZDRAVLJE

Nezarazne bolesti kao što su dijabetes, kardiovaskularne bolesti i rak, glavni su uzrok smrti diljem svijeta. Procjenjuje se da te bolesti, zajedno s kroničnim respiratornim i psihičkim poremećajima, čine 86 % smrtnih slučajeva te su odgovorne za 77 % oboljenja u Europi^[1]. Kod većine tih bolesti, zdrav način života mogao bi drastično smanjiti broj slučajeva prerane smrti. Suzdržavanje od pušenja i zlouporabe alkohola, pridržavanje zdrave prehrane i redovita tjelesna aktivnost tek su neki od primjera. Najbolje dokaze za uspjeh preventivnih kampanja nalazimo u smanjenju stope raka pluća nakon pokretanja prvih kampanja protiv pušenja i zabrane oglašavanja tijekom 1970-ih. Nezarazne bolesti većinom su kronične bolesti, koje u kombinaciji sa starenjem stanovništva sve više opterećuju sustave zdravstvene skrbi.

Nadalje, povećana međunarodna putovanja i mobilnost, globalizirana trgovina (posebno hranom), zajedno s klimatskim promjenama i onečišćenjem okoliša, utječu na životne uvjete i potiču širenje zaraznih bolesti. Među zaraznim bolestima najveće opterećenje za naša društva predstavljaju gripa, tuberkuloza i HIV.^[2] Na primjer, već uobičajene sezone gripe u Europi svake godine odnesu oko 44 000 života. Očigledna slabost naših postojećih zdravstvenih sustava u odgovoru na nove infekcije i pandemije – uključujući te posebno s obzirom na aktualno izbijanje bolesti COVID-19, ali i nedavne slučajeve pojave virusa ebole i Zike – ozbiljan je razlog za zabrinutost.

” Nezarazne bolesti kao što su dijabetes, kardiovaskularne bolesti i rak, glavni su uzrok smrti diljem svijeta. Procjenjuje se da te bolesti, zajedno s kroničnim respiratornim i psihičkim poremećajima, čine 86 % smrtnih slučajeva te su odgovorne za 77 % oboljenja u Europi.



Iako ekstremni vremenski uvjeti već utječu na zdravlje i dobrobit europskih građana, posebno starijih osoba, klimatske promjene i njihov utjecaj na ekosustave mijenjaju i regionalnu distribuciju zaraznih bolesti. Očekuje se da će se Europa zbog suptropskih i tropskih patogena suočiti s još većim brojem zaraza^[3]. Nažalost, druga velika prijetnja odnosi se na stvaranje bakterija otpornih na antibiotike i ponovnu pojavu virusâ koji su u Europi već bili iskorijenjeni ili su se smatrali gotovo iskorijenjenima, uključujući neke od najzaraznijih poznatih bolesti, kao što su dječja paraliza i ospice.

” Iako ekstremni vremenski uvjeti već utječu na zdravlje i dobrobit europskih građana, posebno starijih osoba, klimatske promjene i njihov utjecaj na ekosustave mijenjaju i regionalnu distribuciju zaraznih bolesti.

VIRUS BOLESTI COVID-19



**NOVE
PRIJETNJE**

NOVE PRIJETNJE

Nedavno izbijanje bolesti COVID-19 istovremeno je ukazalo na snage, ali i granice znanstvenog napretka. Kada se u Kini krajem prosinca 2019. počela javljati upala pluća nepoznatog uzroka, u roku od doslovno samo nekoliko dana ili tjedana izoliran je virus bolesti COVID-19 te je potom ubrzo objavljen i njegov potpuni genetski niz, uz nekoliko poznatih pojedinosti o njegovoj molekularnoj strukturi. Svjedočili smo dosad neviđenim globalnim naporima u razmjeni informacija, ne samo što se tiče znanstvenika, već i izdavačkih kuća, vlada i zdravstvenih tijela, no sve to nije uspjelo spriječiti pandemiju bolesti COVID-19. Razlog tomu uvelike je naš globalizirani način života, ali i činjenica da sustavi javnog zdravstva diljem svijeta nisu ujedinjeni u globalnom odgovoru na širenje pandemije. Ljudi se u tim ključnim trenucima okreću znanosti, no znanstveni napredak zahtijeva puno vremena, posebno kada je riječ o razvoju novih cjepiva i terapijskih postupaka. Aktualna predviđanja su da će svjetskoj znanstvenoj zajednici trebati još barem godinu dana za razvoj sigurnog i učinkovitog cjepiva, što će vjerojatno biti najučinkovitiji način sprečavanja širenja virusa.

S obzirom na pandemiju bolesti COVID-19, još je ironičnije da protivljenje cijepljenju predstavlja veliku prijetnju javnome zdravlju u europskim društvima. Nažalost, za nekoliko bolesti koje se prenose virusom, udio cijepljenih osoba više nije dovoljan za pružanje zaštite. Svjedoci smo ponovne pojave teških slučajeva izbijanja ospica i drugih zaraznih bolesti za koje su dostupna sigurna i učinkovita cjepiva. Ospice su jedna od najzaraznijih bolesti na svijetu i mogu dovesti do ozbiljnih, pa čak i smrtonosnih komplikacija u djece. Iako se broj smrtnih slučajeva u Europi može smatrati niskim u usporedbi sa zemljama u razvoju, posljednjih se godina njihov broj neprestano povećava^[4]. Za sve veće protivljenje cjepivu djelomično su odgovorni i znanstvenici i mediji. Dok su se lažne tvrdnje o povezanosti između određenih cjepiva i autizma vrlo brzo proširile svijetom, znanstvena istraživanja kojima se pobija postojanje takve veze trajala su predugo i imala su slab odjek u javnosti. Osim toga, znanost se u ovome slučaju nije uspjela ni učinkovito „samoispraviti“, jer je u konačnici trebalo čak 12 godina da se sporni znanstveni članak povuče iz renomiranog medicinskog časopisa „The Lancet“. Bilo je to predugo razdoblje koje je omogućilo ubrzani porast broja protivnika cijepljenja.

SINDROM FOMO („STRAH OD PROPUŠTANJA INFORMACIJA“ – ENG. FEAR OF MISSING OUT) I NOMOFBIJA („STRAH OD ŽIVOTA BEZ MOBILNOG TELEFONA“ – ENG. NO-MOBILE-PHONE PHOBIA) DVA SU NOVA POREMEĆAJA PROUZROČENA DIGITALIZACIJOM.



Povrh postojećih izazova stigao je još jedan: digitalna transformacija društva. Ova transformacija utječe na pojedine dobne skupine na različite načine – od sve veće društvene izolacije, pa do sjedilačkog načina života, depresije i brojnih nesporazuma.

Digitalizacija društva dovodi do novih oblika poremećaja, kao što su sindrom FOMO (tj. „strah od propuštanja informacija“, skraćeno od eng. „Fear of Missing Out“) i nomofobija (tj. strah od života bez mobilnog telefona, skraćeno od eng. „no-mobile-phone phobia“). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila je 2018. godine ovisnost o igranju video igara novom bolesti. Korištenje postojećih i novih tehnologija kod mlađih generacija imat će dugotrajan učinak na njihovo fizičko i psihičko zdravlje.

” Ova transformacija utječe na pojedine dobne skupine na različite načine – od sve veće društvene izolacije, pa do sjedilačkog načina života, depresije i brojnih nesporazuma.

STROJNO UČENJE ZA NOVE TERAPIJE

Nove tehnologije imaju pozitivan učinak na zdravstvene izazove. Njima se omogućuje brža i preciznija dijagnoza mnogih bolesti, čime se omogućuje i raniji početak liječenja. Zahvaljujući tehnološkoj revoluciji „-omikâ“^[5], pristup svim potrebnim podacima o pojedinom pacijentu više ne predstavlja usko grlo. Umjesto toga, sve veći izazov predstavljaju integracija i tumačenje dobivenih podataka. U tom smislu, svjetlo nade donose računalne znanosti i umjetna inteligencija (eng. AI). Algoritmi strojnog učenja u naprednom su stupnju razvoja. Mogu pomoći kako u razvoju novih terapijskih postupaka koji počivaju na integraciji i tumačenju podataka, tako i u praćenju terapijskog odgovora pacijenata. Na primjer, jednostanično sekvenciranje, usporedba genoma (između pojedinaca ili tijekom bolesti), digitalna snimanja i klinička proteomika^[6] trenutačno se

” Algoritmi strojnog učenja u naprednom su stupnju razvoja. Mogu pomoći kako u razvoju novih terapijskih postupaka koji počivaju na integraciji i tumačenju podataka, tako i u praćenju terapijskog odgovora pacijenata.

upotrebljavaju za otkrivanje jedinstvenih bolesti pluća ili specifičnih stanica raka dojke. Na temelju podataka dobivenih snimanjem, sustavi umjetne inteligencije već mogu dijagnosticirati bolesti s podjednakom, ako ne i većom sigurnošću od liječnika. Prije samo nekoliko godina takvo što je mnogim stručnjacima bilo gotovo nezamislivo.

Premda je služenje umjetnom inteligencijom u farmaceutskoj industriji još uvijek u ranoj fazi, sve veći broj start-up tvrtki sve više uključuje strojno učenje u fazu pronalaženja lijeka. Blog BenchSci 2017. godine^[7] izradio je popis 37 start-up poduzeća koja su se služila umjetnom inteligencijom za pronalaženje novih lijekova. Tijekom 2019., taj se broj povećao na 177.

Navedena poduzeća zajedno u pripremi imaju 62 lijeka, od kojih je nekoliko već u kasnijoj fazi kliničkih ispitivanja. Osim pomoći pri osmišljavanju novih molekula za ciljane terapije, umjetna inteligencija trebala bi pomoći u poticanju sustavne prenamjene postojećih lijekova za nove terapije.

DUGOROČNA PREDANOST OSNOVNOJ ZNANOSTI – PRIMJER HIV-A

Povijest HIV-a najbolji je primjer načina na koji javno zdravlje napreduje posredstvom osnovnih znanosti i suvremenih tehnologija. Istodobno ukazuje i na to da su za znanstveni napredak katkad potrebna desetljeća te kako se ustrajnost na kraju isplati. Pandemija AIDS-a pojavila se ranih 1980-ih. Nakon nekoliko godina, skupina znanstvenika na Institutu Pasteur u Parizu utvrdila je postojanje virusa HIV-a. To je otkriće omogućilo razvoj prvog komercijalnog testa na HIV do 1985. godine. Poznavanje prirode infekcije HIV-om dovelo je do globalnih preventivnih kampanja koje su zajedno s virusnim testovima ograničile širenje bolesti.

Prvi lijek protiv HIV-a, azidotimidin, zapravo je prenamijenjeni lijek koji je izvorno razvijen za moguću primjenu u liječenju raka. Lijek smanjuje oportunističke infekcije u bolesnika s HIV-om, pa tako i broj smrti povezanih s AIDS-om. Iako ublažava simptome i smanjuje stopu smrtnosti od AIDS-a, taj lijek ne može ukloniti sam virus. Štoviše, vrlo brzo počeli su se pojavljivati virusi otporni na lijek. Unatoč velikim najavama i intenzivnim financijskim ulaganjima u istraživanje, proteklo je još gotovo cijelo jedno desetljeće prije nego li je Uprava za hranu i lijekove Sjedinjenih Država (FDA) 1995. odobrila prve prilagođene inhibitore drugih kritičnih enzima HIV-a. Ubrzo je uslijedio razvoj još učinkovitijih lijekova i pokazalo se da se HIV može kontrolirati i smanjiti ispod razine detekcije kombiniranom terapijom uz istovremenu primjenu nekoliko lijekova. Osim što je priča o ograničenjima znanosti, povijest HIV-a/AIDS-a priča je i o nejednakosti u pristupu zdravstvenoj skrbi na globalnoj razini. Iako se od vrhunca 2004. godine broj smrtnih slučajeva povezanih s AIDS-om smanjio za više od 55 %, stope novih infekcija u nekim zemljama i dalje su u porastu, a posebne poteškoće predstavljaju u Africi, gdje je HIV-om zaraženo 25,7 milijuna ljudi, dok je u Europi zaraženo njih 2,4 milijuna, a u cijelome svijetu 37,9 milijuna.^[8]

” Osim što je priča o ograničenjima znanosti, povijest HIV-a/AIDS-a priča je i o nejednakosti u pristupu zdravstvenoj skrbi na globalnoj razini.




NAKUPINE PROTEINA

**SVAKA BOLEST
JE RAZLIČITA**

SVAKA BOLEST JE RAZLIČITA

U prva dva desetljeća ovog stoljeća stekli smo osnovne spoznaje o tome kako se genetska varijacija odražava na simptome u nizu čestih bolesti, što su naponi koje u velikoj mjeri podupiru europske financijske i dobrotvorne organizacije poput zaklade Wellcome Trust, jedne od najvećih dobrotvornih zaklada u Ujedinjenoj Kraljevini, koja financira istraživanja u području zdravstva^[9]. Međutim, prijenos tog bogatog znanja u poboljšanu dijagnostiku, nove lijekove i terapije tek je započeo.

Funkcija velikih dijelova genoma još uvijek je potpuno nejasna, uključujući većinu genoma koji sadrži gene koji ne kodiraju proteine i za koje se dugo smatralo da su evolucijska „prtljaga“. Danas znamo koje genetičke varijacije uzrokuju razvoj bolesti ljudi, što su često promjene pojedinačne baze, koje se nazivaju polimorfizmima pojedinačnog nukleotida (eng. SNP-ovi), ali u većini slučajeva ne shvaćamo kako specifična varijacija mijenja normalnu funkciju. Isto tako ne razumijemo utjecaj mnogih drugih genetičkih varijacija koje bi pojedinci mogli imati, odnosno njihovu interakciju s načinom života i okolišnim čimbenicima. Otkrivanje molekularnih mehanizama i razumijevanje njihovog reguliranja i međusobnih interakcija u različitim kontekstima razotkrit će i razlike među pacijentima i postaviti temelj za terapijske strategije za pojedinačne pacijente.



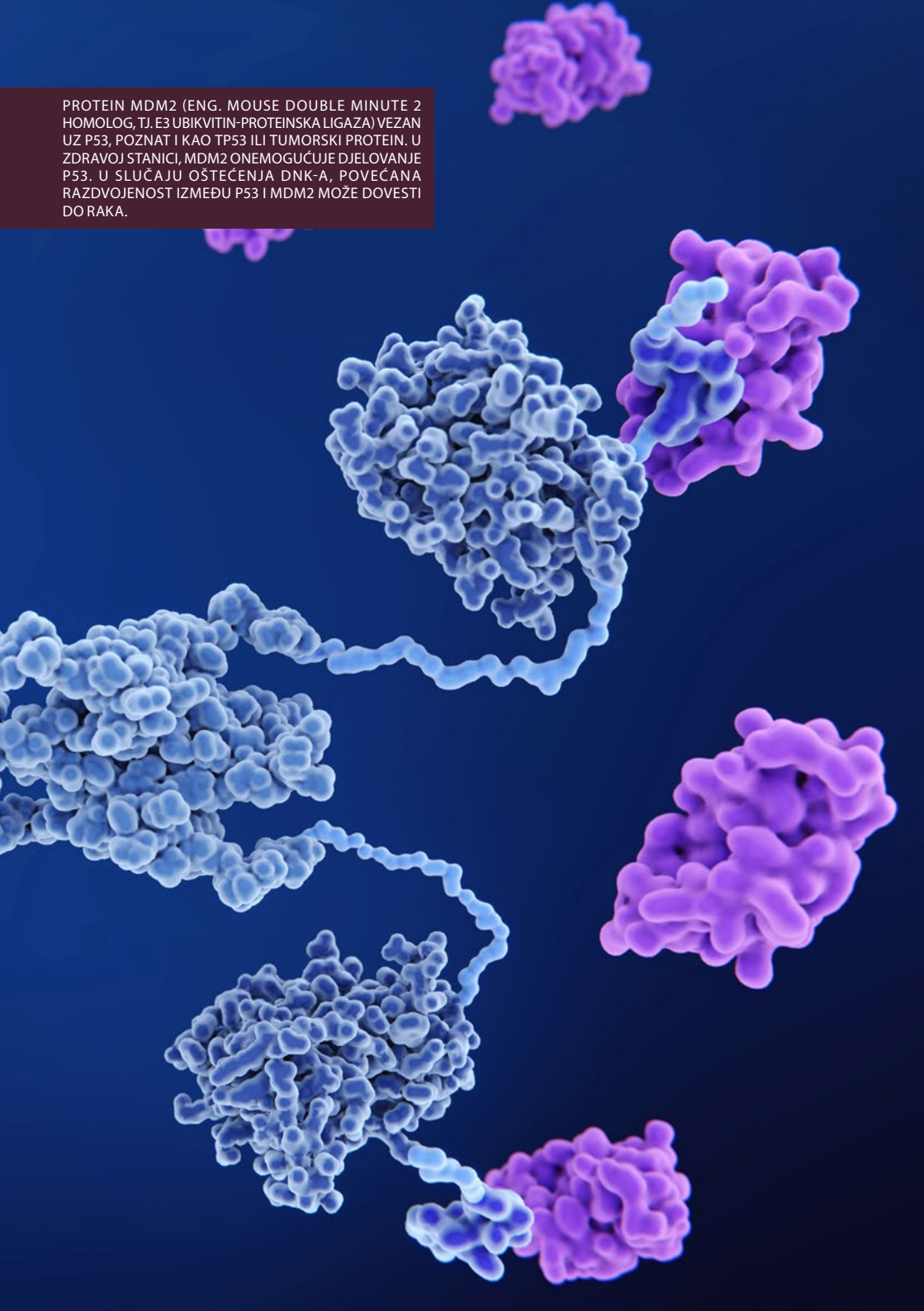
**HOĆEMO LI SE
PRIMJENOM
ALGORITAMA
BORITI PROTIV
RAKA?**

HOĆEMO LI SE PRIMJENOM ALGORITAMA BORITI PROTIV RAKA?

Razvoj raka kod ljudi proces je koji se sastoji od više koraka, a obilježavaju ga genetska nestabilnost i stanične promjene koje se temelje na nasumičnoj i nepredvidivoj prirodi ubrzane evolucije. Rak nije pojedinačna bolest, već jedinstven skup genetskih ili molekularnih promjena koje potiču nekontroliranu proliferaciju određenih stanica, što u konačnici dovodi do fiziološke disfunkcije. Zbog toga u tumoru postoje tisuće različitih vrsta transformiranih stanica, što otežava liječenje. Unatoč tim značajkama koje nam daju mnogo za misliti, ostvarili smo velik napredak u poboljšanju liječenja tumora tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Dosad su se pacijenti oboljeli od raka obično liječili snažnim inhibitorima staničnog rasta. Taj se pristup naziva kemoterapijom i obično ima dramatične nuspojave jer utječe na rast svih stanica u tijelu. Naime, te su terapije toliko invazivne i nespecifične da pacijenti oboljeli od raka danas zapravo imaju najveće koristi od revolucije u području molekularne biologije. Znanstvena otkrića koja proizlaze iz uvida u molekularne mehanizme na kojima se temelji razvoj raka stubokom su promijenila terapijske postupke. Dok konvencionalni postupci liječenja, kao što su radioterapija i kemoterapija, i dalje imaju središnju ulogu zahvaljujući sposobnosti da ubiju stanice raka, sada se često kombiniraju i s ciljanijim pristupima, od kojih najnoviji obuhvaćaju uspješne imunoterapije. Osim toga, dijagnostika je napravila pravi kvantni skok na temelju praćenja biomarkera u krvi ili genetskog testiranja na relevantne mutacije, čime se omogućuje rano prepoznavanje ugroženih ljudi ili onih koji su već pogođeni te se određuje točan tip tumora. Mnoge vrste raka liječive su u njihovoj ranoj fazi, tako da rano dijagnosticiranje podrazumijeva i najveći kratkoročni utjecaj na preživljavanje pacijenata.

” Pacijenti oboljeli od raka danas zapravo imaju najveće koristi od revolucije u području molekularne biologije. Dijagnostika je napravila pravi kvantni skok čime se omogućuje rano prepoznavanje ugroženih ljudi te se određuje točan tip tumora.

PROTEIN MDM2 (ENG. MOUSE DOUBLE MINUTE 2 HOMOLOG, TJ. E3 UBIKVIN-PROTEINSKA LIGAZA) VEZAN UZ P53, POZNAT I KAO TP53 ILI TUMORSKI PROTEIN. U ZDRAVOJ STANICI, MDM2 ONEMOGUĆUJE DJELOVANJE P53. U SLUČAJU OŠTEĆENJA DNK-A, POVEĆANA RAZDVOJENOST IZMEĐU P53 I MDM2 MOŽE DOVESTI DO RAKA.



Ciljana liječenja tumora najprije su započela inhibicijom specifičnih onkoproteina uključenih u kontrolu staničnog rasta. Lijekovi su uključivali monoklonska protutijela^[10] koja na površini stanica raka inhibiraju receptore za rast. Dobar je primjer trastuzumab (Herceptin[®]), prvi odobreni lijek koji djeluje na molekularnoj razini u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke.

Ostali lijekovi uključuju manje kemijske spojeve koji ometaju onkogenu signalizaciju pokrenutu tim receptorima. Jedan je primjer vemurafenib (Zelboraf[®]), kemijski inhibitor signalne molekule rasta B-Raf. Lijek se koristi za bolesnike s melanomom koji pokazuju karakterističnu mutaciju u genu B-Raf, što dovodi do nekontroliranog staničnog rasta. Trenutačno postoji više od 20 ciljanih terapija koje se upotrebljavaju u bolnicama i ti su lijekovi već pomogli milijunima pacijenata. Međutim, brzi razvoj otpornosti tumora na ove terapije, obično u roku od nekoliko mjeseci nakon naizgled potpune remisije kod bolesnika, velik je problem. Zbog toga se i pokušava s primjenom više varijanti izvornih lijekova za koje se pretpostavlja da su učinkoviti kod novorazvijenih tumora koji su postali otporni na prvotni agens. Nadalje, kombinacija dviju ili više ciljanih terapija sve se više upotrebljava kako bi se povećala djelotvornost onkološkog liječenja već od samog početka.

DENDRITIČNA STANICA. DENDRITIČNE STANICE JEDNA SU OD SASTAVNICA IMUNOSNOG SUSTAVA LJUDSKOG TIJELA. RIJEČ JE O ANTIGEN-PREDOČNIM STANICAMA (APSIMA), ŠTO ZNAČI DA DRUGIM STANICAMA U LJUDSKOM IMUNOSNOM SUSTAVU PREDOČUJU PATOGENE ILI STRANE MOLEKULE (ANTIGENE) KOJE TREBA UKLONITI.



PERSONALIZIRANO LIJEČENJE RAKA

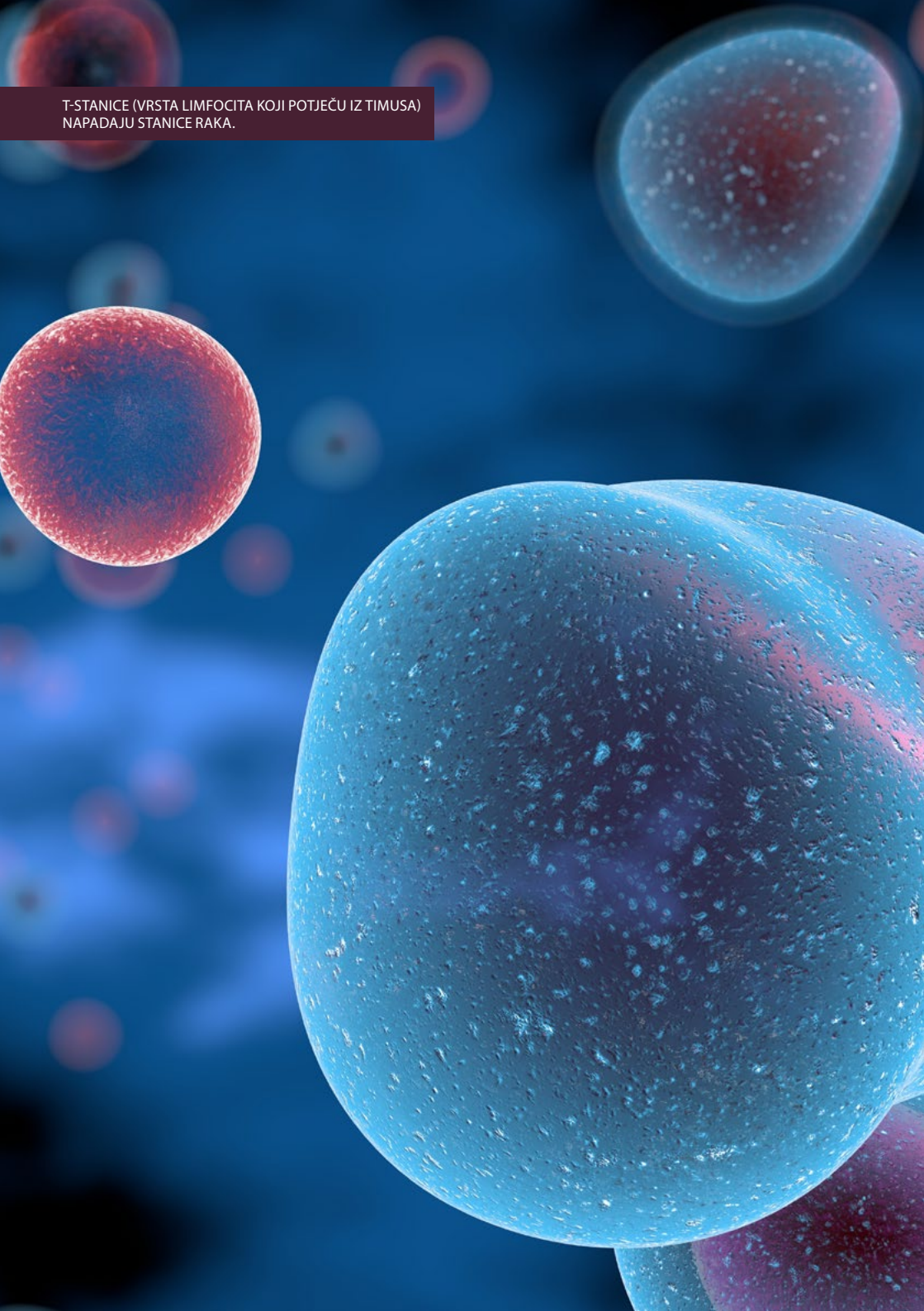
PERSONALIZIRANO LIJEČENJE RAKA

Još jedan snažan pomak u liječenju dolazi iz područja imunoterapije, čiji je cilj reprogramirati imunosti sustav pacijenta kako bi prepoznao i iskorijenio rastuće tumore. Novom vrstom lijekova koji se nazivaju inhibitori kontrolne točke, imunosti stanice pretvaraju se u oružje koje uništava stanice tumora. Sličan pristup počiva na genetskoj modifikaciji imunosti stanica bolesnika i pretvara ih u superoružje za pronalaženje i uništavanje stanica tumora u tijelu. Imunoterapija i njezini molekularno usmjereni lijekovi uskoro će revolucionirati liječenje pacijenata oboljelih od više vrsta raka, s vrlo pozitivnim podacima iz kliničkih ispitivanja koja su u tijeku.

Unatoč tim neupitnim postignućima, javnost sporo uviđa ostvareni napredak. Jedan od razloga je taj da je rak, posebno kada se dijagnosticira u kasnoj fazi i kada se već proširi na druga područja u tijelu, još uvijek drugi glavni uzrok prerane smrti. Nažalost, tumori su iznimno složeni i raznovrsni, rijetko koji su usporedivi, a pronalaženje najučinkovitije ciljane terapije i dalje je velik izazov. U isto vrijeme, tumorske stanice genetski su nestabilne i sklone su mutiranju, zbog čega brzo mijenjaju svoj sastav tijekom terapijskog liječenja, što često dovodi i do otpornosti na primijenjene lijekove. S obzirom na to da zdravstvena zaštita munjevito napreduje prema personaliziranim pristupima, u sljedećem desetljeću doći će do brojnih temeljnih promjena u onkološkim terapijama, posebno ako jeftinije tehnologije omoguće rutinske analize kompletnog genoma i proteoma.

” Još jedan snažan pomak u liječenju dolazi iz područja imunoterapije, čiji je cilj reprogramirati imunosti sustav pacijenta kako bi prepoznao i iskorijenio rastuće tumore. Genetska modifikacija imunosti stanica bolesnika pretvara ih u superoružje za pronalaženje i uništavanje stanica tumora u tijelu.

T-STANICE (VRSTA LIMFOCITA KOJI POTJEČU IZ TIMUSA)
NAPADAJU STANICE RAKA.



Personalizirani pristupi u liječenju raka zahtijevaju znatna ulaganja u tehnologije za analizu, integraciju podataka i razvoj novih prognostičkih algoritama. Uz sve bolje poznavanje pojedinačnih profila mutacije tumora, pojavit će se novi ciljevi i razvit će se novi lijekovi. Srećom, razvoj tehnologija probira s visokim protokom (HTS)^[11] – kao što je uporaba genskih škara CCRISPR/Cama9 za promjenu određenih segmenata u genskom kodu – opremio nas je snažnim alatima za prepoznavanje ranjivosti stanica tumora, što nam omogućuje bolje predviđanje osjetljivosti tumora na određenu kombinaciju lijekova, a možda čak i ispravljanje mutacija u slučaju nasljednih oblika raka ili drugih nasljednih bolesti.

Te tehnologije istovremeno otvaraju vrata sustavnim naporima koji se ulažu radi prenamjene već odobrenih lijekova tako što se ispituje koje bi kombinacije mogle biti učinkovite protiv određenih tumora. Takvi bi pristupi potencijalno mogli znatno skratiti dugo vrijeme koje je potrebno da bi se došlo do kliničke primjene novih terapijskih ideja.



**SVIJET POSTAJE
SVE STARIJI**

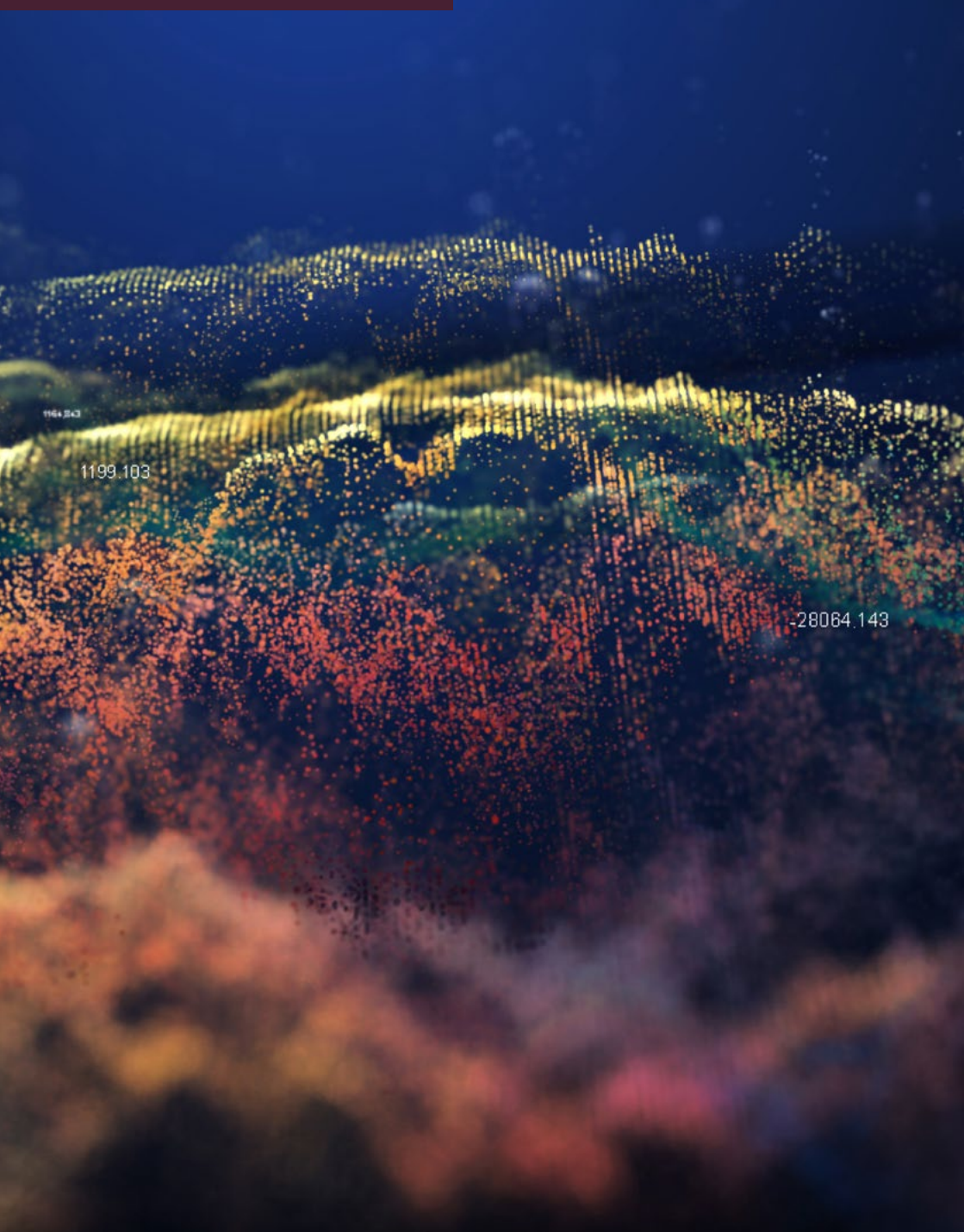
SVIJET POSTAJE SVE STARIJI

Očekuje se da će se broj ljudi starijih od 60 godina udvostručiti do 2050. godine te širom svijeta doseći otprilike 2,1 milijardu ljudi. Navedeno je povećanje najizraženije u Japanu i EU-u^[12]. Starenje stanovništva predstavlja još jedan veliki izazov u području medicine: neurodegenerativne bolesti poput Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti i demencije. Pacijenti s tim bolestima pate od progresivnog propadanja živčanih stanica u mozgu i/ili leđnoj moždini, što dovodi do otežane koordinacije pokreta, duševnih smetnji ili kombinacije tih simptoma. Predviđa se da će do sredine 21. stoljeća neurodegenerativne bolesti kulminirati krizom u zdravstvu, pri čemu će Alzheimerova bolest imati najveći utjecaj. Procjenjuje se da će se do 2050. godine broj pacijenata koji boluju od spomenutih poremećaja više nego trostručiti, zbog čega će doći do značajnog opterećenja obitelji oboljelih, javnog zdravstva i društava u cjelini.

Propadanje neurona uglavnom je uzrokovano nakupljanjem opasnih taloga – često zbijenih nakupina proteina – i oštećenjem funkcionalnih jedinica unutar stanica, tzv. organela (mitohondrija, endoplazmatskih retikuluma i lizosoma) dugoživućih neurona. Te promjene dovode do sporog, progresivnog oštećenja i u konačnici, do odumiranja određenih skupina neurona u mozgu. Na temelju tog saznanja znanstvenici sada nastoje utvrditi vrlo rane procese u razvoju neurodegeneracije koji se mogu spriječiti prije nego što se šteta akumulira i uzrokuje masovni gubitak neurona. Očito je da je riječ o nezgodnoj situaciji jer bi terapija, kako bi bila uspješna, trebala započeti 10 do 20 godina prije pojave prvih simptoma, u trenutku stvaranja prvih nakupina u neuronima. Trenutačno ne postoje neinvazivni dijagnostički alati za otkrivanje te faze, na primjer masovnim pregledom cijelog stanovništva. Nakon što jednom neuroni započnu odumirati, znatno je manja vjerojatnost da će se domino-efekt bolesti uspjeti spriječiti. Na primjer, približno 80 % dopaminergičkih neurona (neuroni koji sintetiziraju dopamin koji služi kao neurotransmiter, što je potrebno za zdravo funkcioniranje živčanog sustava) počinju atrofirati prije pojave prvih kliničkih simptoma Parkinsonove bolesti, što ukazuje na to da postoji dulji terapijski prozor. Slično tome, kod Alzheimerove bolesti, šteta unutar hipokampalnih neurona, koji su ključni za procese koji omogućuju pamćenje, često se akumulira mnogo godina prije nego što živčane stanice izgube svoje funkcije.

” Do sredine 21. stoljeća neurodegenerativne bolesti kulminirat će krizom u zdravstvu, pri čemu će Alzheimerova bolest imati najveći utjecaj.

LJUDSKI MOZAK PRIKAZAN S POMOĆU 3D RAČUNALNE
GRAFIKE



1164.343

1199.103

-28064.143

Ni jedna od prethodno navedenih neurodegenerativnih bolesti sada se ne može izliječiti, a liječenje se odnosi samo na simptome koji se pojavljuju u kasnijoj fazi, čime se u najboljem slučaju odgađa napredovanje bolesti. Za to postoje brojni razlozi. Prvo moramo uzeti u obzir nevjerovatnu složenost ljudskog mozga. Mozak ima oko 86 milijardi neurona, od kojih svaki ima oko 7 000 sinaptičkih veza s drugim neuronima. Kao drugo, nedjeljiva i dugovječna priroda neurona čini ih sklonima akumulaciji oštećenja tijekom njihova životnog vijeka. Kao treće, mozak je odijeljen organ i teško mu je pristupiti za potrebe dijagnostike i primjene konvencionalni lijekova. Ukupno gledajući, ciljano liječenje neurodegenerativnih bolesti jedan je od najvećih izazova današnjice kada se radi o biomedicini.

Do sada je razvoj lijekova protiv propadanja neurona bio većinom usmjeren na uporabu kemijskih spojeva, protutijela, nukleinskih kiselina ili proteina koji su sposobni spriječiti i po mogućnosti preokrenuti proces nakupljanja proteina koji mogu uzrokovati bolest, kao što su sinuklein za Parkinsonovu bolest i amiloidi za Alzheimerovu bolest. Međutim, nijedan od pokušaja da se uz pomoć navedenih terapija ciljano utječe na proteine koji su skloni nakupljanju dosad nije uspio ispuniti očekivanja. U posljednje vrijeme pozornost se posvećuje vlastitim kontrolnim sustavima stanice, koji su odgovorni za uklanjanje svih opasnih nakupina ili oštećenih organela. Greške u tim staničnim kontrolnim sustavima mogu pridonijeti neurodegeneraciji ili je čak izazvati. Istodobno, poticanje uspješnosti tih unutarnjih mehanizama može imati zaštitni učinak. Jedan od njih je autofagija, koja stanicama omogućuje uklanjanje oštećenih ili opasnih materijala iz našeg tijela. Novi inovativni pristupi nastoje označiti opasne komponente i usmjeriti autofagijske mehanizme zbrinjavanja otpada na njihovo uklanjanje.

” Ciljano liječenje neurodegenerativnih bolesti jedan je od najvećih izazova današnjice kada se radi o biomedicini.

U BUDUĆNOSTI ĆE ZDRAVSTVENA NJEGA I ZDRAVLJE
U BOLNICAMA UVELIKE OVISITI O SPREZI LIJEČNIKA I
ROBOTA.



SLJEDEĆI KORACI

SLJEDEĆI KORACI

Digitalna revolucija već je uvelike utjecala na skrb o pacijentima, počevši s mnoštvom informacija (koje nisu uvijek medicinski provjerene) dostupnih na internetu i mobilnih aplikacija koje mogu na daljinu bilježiti i podatke povezane sa zdravljem i dijeliti ih s liječnicima (riječ je o dijelu sveobuhvatnijeg trenda usmjerenog na praćenje pacijenata na daljinu). S mogućnošću brzog i cijenom pristupačnog sekvenciranja cijelog ljudskog genoma, prilagođavanje terapija genskoj podlozi pojedinog pacijenta napokon nam je nadohvat ruke.

Dosad neviđene mogućnosti koje pružaju superračunalstvo, strojno učenje i umjetna inteligencija idu ruku pod ruku s etičkim pitanjima i dubokim strahovima za budućnost medicine. Nigdje to nije tako izraženo kao što je to slučaj u području genetičkog inženjeringa. Revolucionarna tehnologija CRISPR/Cas9^[13] omogućuje iznimno preciznu, brzu i isplativu intervenciju u genski materijal živih organizama. Ova tehnika ne samo da pruža nevjerojatne prilike u ekologiji i proizvodnji hrane, već i u otkrivanju uzroka bolesti i razvoju novih terapija za liječenje ljudskih poremećaja. Međutim, tehnologija se može (zlo)rabiti i za proizvodnju genetski modificiranih ili „optimiziranih“ ljudskih bića. Osim toga, i dalje je nejasno je li ta metoda zaista u svim slučajevima bez štetnih učinaka na genom, što može prouzročiti neželjene nasljedne posljedice u bolesnika koji su podvrgnuti genskoj terapiji.

Sustav CRISPR/Cas9 po prvi je puta primijenjen kao alat za genski inženjering 2012. godine. Šest godina kasnije, u Kini je zabilježeno rođenje potencijalno HIV-rezistentnih genetski modificiranih beba, što je oštro kritizirano diljem svijeta zbog zanemarivanja uvriježenih međunarodnih normi koje se primjenjuju na istraživačku etiku. Znanstvenik koji stoji iza tih napora nedavno je osuđen na tri godine zatvora zbog kršenja zakona o istraživačkom integritetu u Kini^[14]. Genska modifikacija zametnih stanica, ili proces genskog modificiranja spermija ili jajnih stanica u svrhu reprodukcije, zabranjen je u 16 od 27 država članica Europske unije. Europski istraživači oduvijek su bili među prvima u izražavanju zabrinutosti zbog opasnosti i etičkih implikacija genetičkog inženjeringa u terapijske svrhe, kao i problema izazvanih masovnim pristupom genomskim podacima te njihovom uporabom. Međutim, u globaliziranom svijetu ni tehnička otkrića ni posljedice zlouporabe ne mogu biti ograničeni na nacionalne granice.

” Tehnologija CRISPR/Cas9 omogućuje iznimno preciznu, brzu i isplativu intervenciju u genski materijal živih organizama.

RAZARANJE VIRUSA HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE (HIV-A)



INOVATIVNE TERAPIJE I DRUŠTVENI IZAZOVI

INOVATIVNE TERAPIJE I DRUŠTVENI IZAZOVI

Osim zabrinutosti povezane s genskom terapijom i potencijalnom zluporabom pojedinačnih genetičkih podataka, na primjer za potrebe osiguravajućih društava ili digitalnih poduzeća, znanstveni i tehnološki pomaci predstavljaju i druge etičke izazove. Mnogi inovativni tretmani podrazumijevaju i iznimno visoke troškove, što stvara dodatni pritisak na ograničene proračune za zdravstvo i nameće pitanja o dostupnosti skrbi koja je na visokoj razini i posebno prilagođena pojedincu, kao i o nejednakostima u zdravstvenom sustavu.

Postoji i jasna medicinska potreba za većim ulaganjem u istraživanje rijetkih bolesti koje farmaceutska industrija uvelike zanemaruje. Nakon što ih se razvije, inovativne terapije za rijetke bolesti često su astronomski skupe. Visoke cijene samo su djelomično posljedica malog tržišta za takve tretmane. Cijene često diktira jedinstvenost, a ne potražnja, a taj se problem može riješiti isključivo donošenjem odgovarajućih zakona.

Kako se prilagođene terapije za uobičajene bolesti sve šire primjenjuju, liječnici će se morati sve češće zapitati: je li opravdano pokriti troškove liječenja za jednog pacijenta dok bi se isti novčani iznos mogao upotrijebiti za liječenje stotina ljudi koji boluju od drugih bolesti? Treba li to liječenje biti obuhvaćeno sustavom javnog zdravstva ili bi ga trebalo financirati privatno? Na primjer, postojeće terapije za liječenje raka s pomoću genetski modificiranih stanica pacijenata o kojima se ranije raspravljalo u ovome eseju stoje nekoliko stotina tisuća eura. Međutim, kako bi se djelotvorno usredotočilo na jedinstvene osobne okolnosti koje dovode do pojave bolesti te kako bi pacijenti imali odgovarajuće koristi od liječenja, uz istodobno smanjenje neželjenih učinaka, nužno je provoditi liječenje posebno prilagođeno pojedincu. Morat ćemo raspravljati o tome kako prevladati spomenute financijske prepreke. Slična je rasprava nastala zbog visokih troškova liječenja novih kroničnih bolesti koje su prije bile smrtonosne, a sada zahtijevaju doživotno liječenje uz skupe lijekove, kao što je zaraza HIV-om, koja se sada može kontrolirati kombinacijom lijekova. A iako se zbog takvog razvoja događaja suočavamo s nekim iznimno teškim pitanjima, još važnije pitanje koje se odnosi na to kako u cijelome svijetu osigurati prihvatljive zdravstvene standarde i pristupačnost nije još ni dotaknuto.

” Je li opravdano pokriti troškove liječenja za jednog pacijenta dok bi se isti novčani iznos mogao upotrijebiti za liječenje stotina ljudi koji boluju od drugih bolesti?

ZNANOST S OTVORENIM PRISTUPOM

ZNANOST S OTVORENIM PRISTUPOM

Postoji li rješenje za kontrolu visokih troškova zdravstvene skrbi? Održivi zdravstveni sustavi mogli bi se izgraditi na temelju nekoliko ključnih koncepata: visokih standarda, pravednog određivanja cijena, učinkovite organizacije, otvorene znanosti, dobro informirane javnosti i dobro obrazovane stručne zajednice.

S akademskog gledišta, otvoren pristup znanstvenim istraživanjima znatno će smanjiti cijenu lijekova i trebao bi biti obavezan za javno financirana istraživanja. Međunarodni konzorcij za sekvenciranje ljudskog genoma, koji je okupio snage iz cijeloga svijeta, imao je pionirsku ulogu u postizanju javne dostupnosti cjelokupne sekvence genoma. Od tada su mnogi javno financirani, veliki biomedicinski projekti krenuli stopama ovog Konzorcija, uz sve veće količine podataka koji se dijele u lako dostupnim bazama podataka.

Izvori financiranja i nositelji politika u Europskoj uniji, kao što su istraživačke i dobrotvorne zaklade koje financira Europska komisija, promiču politiku otvorene znanosti.

Unatoč tim naporima, glavnu riječ u razvoju lijekova i određivanju cijena za nove postupke liječenja i dalje imaju proizvođači, koji se pak koriste javno financiranim znanstvenim

istraživanjima. Međutim, moguće je da upravo sviće jedno novo doba. Pojavio se veći broj javno-privatnih partnerstva poput Konzorcija strukturne genomike, u kojem znanstvenici iz akademske zajednice i industrije surađuju na otkrivanju novih lijekova s pomoću istraživanja otvorenog pristupa. Njihova dosadašnja istraživanja već su dokazala da je otvorena znanost uspješna i da može imati održiv učinak na razvoj lijekova, obrazovanje i društva. Osim toga, potrebni su novi modeli financiranja za integrativna akademsko-industrijska istraživanja i upotrebu najsuvremenijih tehnologija s obzirom na to da trenutačni klasični pristupi razvoju novih lijekova, novih antibiotika, prilagođenih terapija i neurodegenerativnim bolestima nisu dostatni. Zajednički napori slični Projektu ljudskog genoma bit će potrebni kako bi se stvorili alati i tehnologije za istraživanje svih proteina u ljudskome proteomu te za manipuliranje onima koji su uključeni u procese bolesti.

” Izvori financiranja i nositelji politika u Europskoj uniji, kao što su istraživačke i dobrotvorne zaklade koje financira Europska komisija, promiču politiku otvorene znanosti.

NAOČALE ZA PROŠIRENU STVARNOST LIJEČNICIMA
OMOGUĆUJU VIZUALIZACIJU PODATAKA U POSTUPCIMA
LJEČENJA.

PODJELA ODGOVORNOSTI ZA BUDUĆNOST

PODJELA ODGOVORNOSTI ZA BUDUĆNOST

Promjenom kulture istraživanja lijekova iz procesa koji pokreće farmaceutska industrija u personalizirane postupke liječenja koji su usredotočeni na samu bolest, uklonit će se često uzaludni istraživački ciklusi i smanjiti trošak razvoja lijekova. Europska unija mogla bi uštedjeti najmanje 10,2 milijardi eura godišnje kada bi se u potpunosti provodila podatkovna načela FAIR (FAIR je engleska kratica za pretraživost, dostupnost, interoperabilnost i ponovnu uporabu podataka)^[15]. Opisane istraživačke nedoumice ne mogu samostalno riješiti znanstvenici i liječnici, već će biti potrebno uključiti i osiguravajuća društva, vladu, farmaceutsku industriju i širu javnost.

Osiguranje pravednog pristupa visokokvalitetnoj zdravstvenoj skrbi ovisit će o našoj sposobnosti da svim pacijentima ponudimo najučinkovitiju terapiju i skrb, bez obzira na oboljenja. Pomaci u znanosti i tehnologiji mogu potaknuti napredak u medicini i zdravstvenoj skrbi, no omogućit će ga isključivo zajednička odgovornost i provedba zajedničkih politika diljem svijeta.

” Europska unija mogla bi uštedjeti najmanje 10,2 milijardi eura godišnje kada bi se u potpunosti provodila podatkovna načela FAIR (FAIR je engleska kratica za pretraživost, dostupnost, interoperabilnost i ponovnu uporabu podataka).

Bilješke

- [1] <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases>
- [2] https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454#abstract_content
- [3] FEMS Microbiol Lett. 1. veljače 2018., 1;365(2). doi: 10.1093/femsle/fnx244.
- [4] EMBO Mol Med 2018 10:e9176. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809176>;
<https://www.who.int/csr/don/06-may-2019-measles-euro/en/>
- [5] Pojam „-omikâ“ odnosi se na kolektivne tehnologije koje se primjenjuju za karakterizaciju i kvantifikaciju zaliha bioloških molekula i za istraživanje njihovih uloga, odnosa i djelovanja u stanicama živih bića.
<https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/blog/the-omics-revolution/>
- [6] Proteom je cjelokupni skup bjelančevina koje se u određenom trenutku pojavljuju ili mogu pojaviti u genomu, stanicama, tkivu ili organizmima (Wikipedia).
- [7] <https://blog.benchsci.com/>
- [8] <https://www.who.int/hiv/en/>
- [9] <https://wellcome.ac.uk/>
- [10] Monoklonska protutijela (mAb ili moAb) su protutijela koja stvaraju istovjetne imunosne stanice koje su sve redom klonovi jedinstvene matične stanice (Wikipedia).
- [11] Probir visokog protoka (HTS) metoda je za znanstveno eksperimentiranje koja se prije svega primjenjuje u postupcima razvoja lijekova i posebno s obzirom na područja biologije i kemije. Primjena robotike, softvera za obradu/kontrolu podataka, uređaja za rukovanje tekućinama i osjetljivih detektora za probir visokog protoka istraživačima omogućuju brzo provođenje milijuna kemijskih, genetičkih ili farmakoloških ispitivanja.
https://en.wikipedia.org/wiki/High-throughput_screening
- [12] https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf
- [13] Jednostavno rečeno, tehnologija uključuje ubrizgavanje novih genskih informacija u stanice, programiranje za genske škare Cas, što potom omogućuje precizno rezanje DNK-a na određenome mjestu koje se može unaprijed odrediti. To se može upotrijebiti za izmjenu genskog kôda, npr. za promjenu funkcije gena ili uklanjanje opasnih mutacija.
- [14] <https://www.scientificamerican.com/article/crispr-babies-scientist-sentenced-to-3-years-in-prison/>
- [15] <https://ec.europa.eu/research/openscience/index.cfm>

ŽIVOTOPIS

Ivan Đikić rođen je u Zagrebu 1966. godine. Vodeći je stručnjak u području istraživanja biologije bjelančevine ubikvitina i raka, a ujedno je i profesor na Sveučilištu Goethe u Frankfurtu i član Društva Max Planck. Upravlja radom laboratorija za aktivna istraživanja koji multidisciplinarnim timovima znanstvenika omogućuje istraživanje životnih procesa u ljudskim stanicama i otkrivanje njihovih patoloških promjena koje kod ljudi dovode do razvoja bolesti poput raka, neurodegenerativnih bolesti i infekcija.

Za svoj znanstveni rad primio je brojne nagrade, uključujući i nagrade Ernst Jung za medicinu, kao i nagradu Gottfried Wilhelm Leibniz, najviše priznanje za postignuća u znanosti koje se dodjeljuje u Njemačkoj. Izabran je za člana Njemačke akademije znanosti Leopoldina i Europske akademije znanosti, kao i za počasnog člana Američke akademije znanosti i umjetnosti.

Ivan Đikić predano radi na obrazovanju novih generacija znanstvenika širom svijeta. Trud koji ulaže u popularizaciju znanosti u svojoj domovini nagrađen je Redom kneza Banimira, jednim od najvažnijih odlikovanja koje uručuje predsjednik Republike Hrvatske.



 **Europska
investicijska
banka**

banka EIB-a 