

个性化医疗的基础与原理

美国Epitomics公司董事长余国良博士



About the author: Dr. Guo-Liang is currently the Chairman and President of Epitomics, Inc. an emerging biotech company dedicated to the development of innovative next-generation monoclonal antibodies. Before starting Epitomics, he was the Senior Vice-President of Research and Development in Mendel Biotechnology Inc. Dr. Yu has broad technological and scientific experiences in many aspects of biotechnology. His interests cover genomics, molecular biology, genetics, immunology, cancer biology, and plant physiology and drug discovery. He is co-inventor and co-author of over 100 patents and scientific articles.

Dr. Yu received Ph.D. degree in Molecular Biology from the University of California, Berkeley and B.S. degree in Biochemistry from Fudan University, China. Guo-Liang conducted his Post-doctoral training in Dr. Frederick Ausubel's laboratory at the Harvard Medical School. Dr.

Yu founded Chinese Biopharmaceutical Association (CBA) headquartered in Washington DC and is an Executive Member of several professional organizations in U.S and China.

人与人之间在很多方面都有区别——不光是从基因的角度，而且从环境因素比如饮食习惯，生活中所经历的不同压力的大小。这些个体差异在健康和疾病中起着重要的作用。例如，基因的变异能改变患某种疾病的机会，也能影响身体对疾病的反应。同时这也是有些药物只对一些患者有效而对另外一些患者无效的原因之一。

个性化医疗就是希望利用这些差异(包括患者之间的差异和疾病分子基础上的变异), 运用新的分子分析法, 去鉴别最适合这种治疗方法的患者

个性化医疗就是希望利用个体间的差异(包括患者之间的差异和疾病分子基础上的变异), 运用新的分子分析法, 去鉴别最适合这种治疗方法的患者和开发新的治疗方法, 以达到更好地治疗疾病和对易患人群进行控制的目的。

和开发新的治疗方法, 以达到更好地治疗疾病和对易患人群进行控制的目的。其目标在于, 通过遗传筛选程序更加准确地诊断

疾病和疾病的亚型, 来帮助医生和患者选择治疗方法, 选择最适合的药物种类及剂量, 获得最佳的医学效果。另外一个目标是确定易患某些疾病的群体, 帮助他们改变生活方式和治疗方法, 以延迟发病的时间或减少疾病的影响。

除同卵双胞胎外每个人都是独一无二的个体, 包括基因组也是不同的。虽然我们在遗传物质上非常相似, 但是在我们的DNA中存在着的细微差别却是独特的: 这使得我们在健康、疾病和对特定治疗产生的特异反应又所不同。基因中的自然变异(DNA多元性)在我们患病与否中发挥着重要作用。这些变异通过数个基因的组合, 伴随许多外部因素如环境、饮食和锻炼, 影响着每个个体的患病机会。自然遗传变异也是同种药物在不同个体中疗效有很大差别的原因之一。DNA变异能导致药物吸收、代谢和在机体内作用等方面的不同。了解这些遗传变异和它们与环境因素的互相作用有助于研究人员发现更好的预测和诊断分子方法和药物, 有助于医生更好地选择治疗方法和按个体需要决定剂量的大小。

绝大多数的基因都按一定的目的发挥着作用: 产生蛋白质在生物过程中、人的生长和生存的环境中起关键作用。在罕见的情况中, 单个突变或失效基因能导致特殊的遗传疾病。最熟悉的这些罕见病症包括镰状细胞性贫血症(Sickle cell anemia)、囊性纤维病(cystic fibrosis)和亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)。因为单基因变异是这些病症发病的原因, 所以被称为“单基因致病性”。在更多的情况下, 是多基因

协同作用影响很多常见的和复杂的疾病的进展，以及机体对药物的反应。数个基因对于这些复杂病症的影响被称为“多基因致病性”。

由于多基因致病性的复杂性，在临床上表现为一种疾病，在分子水平上可被重新分类成几种不同的疾病，每种疾病亚型对不同的治疗有不同反应。哮喘和多数癌症就是这种复杂的多基因致病性的例子。通过对生物标记（生物分子标志疾病的一种特殊的状态）的分子分析，科学家能够找出这些疾病的亚型。生物标记分析也有助于将有疾病分子变异的患者亚群分类，便于监视疾病的进展，选择合适的治疗方法和检测患者对于药物的反应。

目前，用于DNA、蛋白质和其他生物标记的检测技术仍然费时而且昂贵，这限制了分子分析的范围和影响力。但是新的技术，如DNA和蛋白质芯片正在促使生物标记检测向快速和便宜方向发展。这些新技术也能帮助医生在开特殊药物的处方前能先检查病人有关的分子变异。

虽然有人错误地认为个性化医疗是一种未来的现象，其实分子测试早已用于乳腺癌和结肠癌患者的早期诊断并已被应用到新的治疗中去了。乳腺癌和结肠癌的复发已经能够比较准确地预测。又如有遗传性心脏病的患者，遗传测试能够帮助医生确定高血压的治疗方案，以避免严重的副作用。新的患病风险评估（例如，乳房X线照片）和早期检测（例如，确定那类妇女携带的遗传变异会增加患癌症的风险）将结合运用在大规模的高发病率群体。虽然真正的预防必须在疾病症状存在之前进行，然而好的患病风险评估能够更好的定向监督（例如，有遗传变异的妇女应该经常做乳房X线照片检查）；根据症状所作的诊断可以利用分子监控，鉴别无法被临床表现分类的疾病亚型。此种诊断可以指导靶向治疗的取舍，但是在任一事件中我们仍然可以从监测患者对特殊治疗的反应来获益。

个性化医疗将在未来的数十年里会改变整个社会的医疗保健方法。新的诊断和预测工具将帮助我们预测药物和疗法的结果，生物标记：标明一种特殊疾病状态的生物分子，能广泛使用并更加促进专一药物和靶向药物的发展。个性化医疗能够改善健康并有潜力使医疗保健变得更加有成效。

个性化医疗具备许多医学医药创新，并能改变现行的治疗方法。但是个性化医疗的发展需要一的过程去认识和

解决一系列的公共政策问题。在目前的医疗保健制度下，所有相关人员和部门都必须达到共识并达成协议。例如医疗保健支付人和医生的利益保障，医疗档案政策和临床试验规范都必须在监管下进行。这些问题的解决方法将会影响到个性化医疗的发展，以及决定它的预防、诊断和治疗疾病的效果。

个性化医疗主要有以下三个优点：

1. 更好的诊断和早期治疗。分子分析能精确地测定人具有哪种疾病变异，是否对药物毒性敏感，以帮助指导治疗的选择。对于预防医学来讲，此种分析能鉴别哪种个体具有患病的可能——从而采取措施来预防、延迟发病或减少疾病影响。
2. 更有效的药物研制。更好的理解遗传变异能够帮助科学家鉴定新的疾病亚群和相关联的分子途径，并设计以此为靶点药物。分子分析也能帮助选择或不选择晚期患者进入临床试验——有助于获得可能被放弃的药物认可，因为它们的大量患者中显得没有效果。
3. 更有效的治疗。目前，医生经常通过反复试验用以发现对各种疾病的最有效的药物治疗。而这种反复试验不仅收效甚微而且延误病情。通过更多对于分子变异的了解，预知患者对于治疗的反应，发展正确的和有效的测试方法，医生可以将获得的信息用来决定哪种药物治疗可能是最有效的。用这类测试，已经发现1/4的乳腺癌妇女可能对乳腺癌药物产生反应。另外，这类测试能帮助预知对特殊患者的最佳给药方案或药物组合。

当个性化医疗变得更为普遍，许多政策规定也相应产生。个性化医疗需要我们进一步评估现有的临床试验方法，知识产权，赔偿政策，患者隐私和机密性。面对这一系列问题，广大的生物科技公司、医疗保健供给者、支付人和决策者要参与到这次新机会的发展中来。

个性化医疗也产生一些问题包括：

1. 知识产权。一个有力的知识产权体系对于激励创新投资来说是必需的。政府专利制度有必要提供个性化医疗创新的保护，与高质量专利检查，确保专利的范围和质量。
2. 调控监督权。食品与药物管理局在促进个性化医疗、组织领导关于药物发展的讨论和调控检查方面起到重要的作用。食品与药物管理局在鉴别形成趋势的问题

中和在发展递交遗传材料指导方针的过程中处于最前线。在这些被考虑的问题中：如何精确做到临床试验设计包括或排除建立在确定的遗传筛选测试基础上的人群？对不同的遗传亚群，有效性的确定方法是否应该不同？有少数问题需要—院校和工业科学家，专业团体和患者—联手工作，做出回答。

3. 赔偿。个性化医疗将使患者有权了解诊断和预后，就如同了解合适的医疗一样变得日益重要。因此，公共和私人支付者将会面临新的和复杂的问题，例如：治疗偿还只适用于那些使用现有的测试鉴定为可能反应的患者吗？是否所有能够形成严重的安全问题的遗传特性都要测试？还是只进行一些常见的和价格允许的检测？一些药物在一般人群中的功效是否应该被用于判断新疗法的赔偿？是否保险范围只限于某些治疗有效的患者？支付系统如何处理非常罕见情况的测试和治疗？风险共享的保险观念如何受个体危险因素的增加而影响？是否覆盖改良医学教育、新IT系统或病人教育？

4. 个人隐私、机密性和病人的权利。病人保护显然是个决定性的问题，同时也是一个必须致力解决的建立公信度的问题—没有公信度就不可能收集分子和临床数据，而它们则是个性化医疗能力的基础。必须解决如下问题：被鉴定为某一诱发条件或对现有治疗方法不易引起反应间的关联；对测试个体有异议的家庭成员的权利；现有的种族或至今未明确的遗传亚群间的关联；个体遗传试验的心理和社会影响。

制药和生物技术公司，诊断公司，研究员，医学教育家，信息技术管理员，医疗保健提供者，实验室人员，患者拥护者，制定政策者，支付者和其它受益者应该共同努力谨慎看待即将出现的问题并考虑它们间的互相联系。共同目标是：一个整合的政策框架用以平衡患者、工业和科学之间的利益且不会阻碍这个非常重要的部分的发展。通过这些努力，我们能够确保个性化医疗可以尽可能地快速实现。



WuXi PharmaTech
An Integrated R&D Service Company

We are determined to serve you better

Introduction

Founded in 2001, Shanghai-based WuXi PharmaTech is China's leading drug R&D service company. As a research-driven and customer-focused company, WuXi PharmaTech offers global pharmaceutical and biopharmaceutical companies a diverse, value-added, and fully integrated portfolio of outsourcing services ranging from discovery chemistry to biological services and GMP manufacturing.

Value

By allowing our collaboration partners to fully leverage the comparatively low cost R&D capabilities in China, WuXi PharmaTech helps its partners to shorten the cycle and lower the cost of drug discovery and development. We do this by offering global pharmaceutical and biopharmaceutical firms high quality and diverse R&D outsourcing services.



Process Chemistry and Manufacturing Services



Chemistry Services



Service Biology



Pharmaceutical Development Services



Analytical Services

WuXi PharmaTech Co., Ltd.
288 FuTe ZhongLu
Waigaoqiao Free Trade Zone
Shanghai, China, 200131
Tel: +86 (21) 5046-1111
Fax: +86 (21) 5046-1000
www.pharmatechs.com

If you are interested in working at WuXi PharmaTech please send your resume to hr@pharmatechs.com.