

### Od laboratoří k čipům. Od čipů k teranostice, nanočásticím, mikrofluidice. Nové cesty, staré iluze?

Friedecký B.

#### Teranostika, nanočástice, mikrofluidní techniky

V novotvaru teranostika (theranostics) se ožívá úsilí o integraci terapie a diagnostiky do jednoho celku. Jde o podrobnější specifikaci a konkretizaci cesty k personalizované medicíně s pro ni typickou volbou terapie choroby na míru pacienta. Jde o přesné zacílení terapeutického agens na zvolenou oblast, na využití diferencí v rozměrech a vlastnostech nádorových a normálních buněk. Možnost extrémně přesného zásahu zvoleného místa může umožnit terapii pomocí mechanického nebo termického poškození cílové patologické tkáně.

Teranostická témata v Medline se pravidelně objevují od roku 2008. Spadají zejména do oblasti terapie malignity, vizualizace nádorových buněk, chemoterapie, vizualizace nádorů při operacích, nanotransportu terapeutik na cílené oblasti a řady dalších. V roce 2014 bylo k nalezení v Medline 413 prací, v roce 2015 již 614, v roce 2016 lze jejich počet extrapolovat na asi 900 prací. Existují časopisy primárně zaměřené na teranostiku a nanotechnologii (Theranostics, Nanomedicine a další). Zásadní roli v teranostice a personalizované medicíně hrají nanočástice. K nim se řadí částice s velikostí < 100 nm. Právě neobvyklé vlastnosti nanočástic a malé rozměry podmiňují jejich výše zmiňovaná využití v personalizované medicíně. K detekci a vizualizaci nanočástic jsou vyvíjeny velmi účinné fluorescenční postupy, spojené s elektronovou mikroskopií. Je již k dispozici poměrně slušné množství informací o možnostech a metodách vizualizace povrchu nanočástic například plasmonovou rezonancí (ta mimo jiné také vysvětluje nádhru a proměnlivost barvy některých artefaktů antické, nanovrstvami kovů potažené, keramiky). Detekce dosud málo poznaných nanočástic, vyskytujících se v extracelulárních tělních tekutinách a vykazujících rozdíly mezi stavy zdraví a chorob pravděpodobně představují významný potenciál pro mnoho specifických biomarkerů budoucnosti. Nanočástice mohou být pro svou extrémní přístupnost do tělesných orgánů rizikové a jejich aplikace může vést k potřebě konstituování nanotoxikologie. Velikost nanočástic působí údajně dokonce pozorování kvantových efektů (Boseho-Einsteinovy kondenzáty). Teranostika, aplikující nanočástice, je polem široké aplikace proteomiky, sekvenování genomu, transkripčního profilování. Potřeba transportovat a dávkovat extrémně nízké objemy tekutin vedla k vývoji mikrofluidiky, dávkování kapalin v miniaturizovaných zařízeních, umožňujících laboratorní analýzy s použitím dříve nepředstavitelně nízkých nanolitrových objemů biologických vzorků.

#### Systém Theranos - úšklebek komerce?

Systém, používající název, inspirovaný teranostikou, vzbudil v minulém roce velký rozruch zejména v ekonomickém managementu zdravotních zařízení

USA a Kanady díky výrobcem udávaným parametřům. Ty, brány vážně, by představovaly naprostý převrat v laboratorní práci. Mikrofluidním odběrovým systémem Edison Device lze z kapilárního odběru údajně získat vzorek až ke stanovení 250 testů s údajně významně nižšími ekonomickými náklady na produkci výsledků. Výroba je soustředěna v Palo Alto (Kalifornie), laboratorní činnost v Arizoně. Webová stránka <https://www.theranos.com> je typická téměř nulovými informacemi o podstatě systému a principech technologie. Podstatné a zásadní informace lze snadněji nalézt o zakladatelce Theranosu Elizabeth Holmesové a jejím bankovním kontu. Základním informačním zdrojem je zde časopis Forbes. Jde o mladou dámu, zvolenou podnikatelkou roku 2015 s 3,6 až 4,7 miliardami USD na kontu. Má zajímavý fan klub (Madeleine Albrightová, Bill Clinton, čínští miliardáři) a neméně zajímavé složení dozorčí rady (Henry Kissinger, několik US generálů a admirálů).

Stanovisko FDA je rovněž zajímavé. Systém je podle nich (stanovisko z února 2016) „an unclared medical device“ a zdroj potenciálního rizika pro pacienty („immediate jeopardy“). Zatím je úspěšně certifikována jen metoda HSV-1. Chybí data validace, robustnost v čase, nezávislé hodnocení a komunikace výrobce s FDA. První výsledky hodnocení srovnatelnosti s klasickými postupy ukazují dramatické rozdíly. O cca 60 % vyšší počet hodnot nad referenční meze, o 9,3 % nižší výsledky u cholesterolu.

Není bez zajímavosti, že hlavní polemika proti agresivnímu sebeprosazování amerického Theranosu je vedena kanadskými pracovníky (E. P. Diamandis) a autory ekonomického a politického periodika The Wall Street Journal!

#### Otázky a problémy budoucnosti

Podle Diamandise je reálný rozpor mezi klasickou a nově vznikající medicínou v tom, že v první údajně převažuje princip obecného „konfekčního“ přístupu, v té druhé personalizovaný, individualizovaný přístup, což by mělo působit zásadní rozpory. Není pravděpodobnější, že velcí výrobci bez problémů ovládnou oba přístupy například finanční silou a akvizicemi, jak se to běžně děje?

Teranostika a aplikace nanotechnologie mohou vést v budoucnu k naprosté změně podoby laboratorní medicíny a asi i k zásadní změně jejího paradigmatu. Jak naznačuje přístup Theranosu, laboratorní výsledky jsou zbožím jako každé jiné. Interpretace výsledků, už v klasické medicíně ne dostatečně silná, zde prakticky chybí. Vzniká obava z konstituování něčeho podobného koučování ve fitnessech. Rozvine se laboratoř jako součást wellnessu bez lékařů? Tedy jako služba za úplatu? A se sklony k selfmonitoringu a bez dostatečné kontroly kvality a kalibrace?

Trend teranostiky k režimům POCT a ke komerčním zpracováním výsledků cestami soudobých informačních technologií je silný (Jak píší Li a Diamandis - od smart lékařů k smartfonům). Vývoj k budoucnosti o zcela jiné podobě je nastartován. Sledujte tento vývoj a nenechte se překvapit.

### **Prameny**

Přehled nanomateriálů a jejich aplikace [1-3].

Nanočástice v extracelulárních tělesných tekutinách [4].

Demonstrace teranostické vizualizace nádorů [5].

Review mikrofluidiky [6].

Možné důsledky teranostiky [7].

Kritický přístup k systému Theranos [8-12].

### **Literatura**

1. **Lim, E. K., Kim, T., Paile, S., Huh, Y. M., Lee, K.** Nanomaterials for theranostics: recent advances and future challenges. *Chem. Rev.* 2015, 115: p. 327-394.
2. **Kumar, V., Palazollo, S., Bayda, S., Corona, G., Toffoli, G., Rizzolio, F.** DNA Nanotechnology for Cancer Therapy. *Theranostics* 2016, 6: p. 710-725.
3. **Cope, F. O. Ed.** The inextricable axis of targeted diagnostic imaging and therapy: An immunological history approach. *Nuclear Medicine and Biology* 2016, 43: p. 189-226.
4. **Yaaf, K. K., Neuhaus, S. J.** Making cancer visible-Dyes in surgical oncology. 2016, 25: p. 30-36.
5. **Fais, S., O'Driscoll, L., Borrás, F., Buzas, F., Camussi, G., Capello, F. et al.** Evidence Based Clinical Use of Nanoscale Extracellular Vesicles in Nanomedicine. *ASC-NANO* 2016 DOI:101021/ascnew. 5b08015.
6. **Smejkal, P., Foret, F.** Mikrofluidika v bioanalytické instrumentaci. *Chem. Listy* 2012, 1, 106: p.104-112.
7. **Li M, Diamandis E.** Technology-driven diagnosis. From smart doctor to smartphone. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016, 7: p. 1-9.
8. **Diamandis, E. P.** Theranos phenomenon: promises and fallacies. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015, 53: p. 961-962.
9. **Li, M., Diamandis, E. P.** Theranos phenomenon. Part 2. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015, 53: p. 1911-1912
10. **Plebani, M.** Evaluating and using innovative technologies: a lesson from Theranos? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015, 53: p. 961-962.
11. **Li, M., Diamandis, E. P.** Theranos phenomenon-part 3. *Clin. Chem. Lab. Med.* doi:10. 1515/cclm-2016-0107.
12. **Carreyrou, J.** Theranos Results Could Throw Off Medical Decisions, Study Findings. *The Wall Street Journal* 2016, 30. 3. 2016 <http://www.wsj.com>.