



Biomarkery w diagnostyce medycznej – potencjalne zastosowania i ograniczenia

Ewa Parfieniuk, Emilia Fornal*

Wraz z rozwojem technik analitycznych znaczenie biomarkerów w diagnostyce medycznej ciągle rośnie. Opracowywanie nowych wskaźników biologicznych pozwala na wczesne diagnozowanie wielu chorób. Biomarkery stosowane są podczas rozpoznawania różnych nowotworów (np. rak płuc, piersi, nerek, pęcherza moczowego, wątrobowokomórkowy i wiele innych), chorób neurologicznych (np. choroba Alzheimera, Parkinsona), chorób układu krążenia, nieprawidłowości immunologicznych, astmy. Narzędziem, które w znaczny sposób może uprościć, usprawnić i przyspieszyć badania tych biologicznych wskaźników jest spektrometria mas, która coraz częściej jest wykorzystywana do badań nad biomarkerami.

Rola biomarkerów w diagnostyce medycznej

W ostatnich latach coraz częściej uwaga naukowców zajmujących się takimi dziedzinami jak: medycyna, farmacja, biotechnologia, ale również i biologia czy biochemia zwraca się w kierunku biomarkerów. Z ich wykorzystaniem wiąże się wielkie nadzieje. Ale czym są one w istocie? Do niedawna bardzo ciężko było znaleźć krótką, zwięzłą, ale jednocześnie treściwą definicję. Jednak dziś możemy już określić je jako charakterystyczny zestaw cech organizmu, które można obiektywnie zmierzyć i ocenić jako wskaźnik normalnych procesów biologicznych, procesów patogennych lub odpowiedzi farmakologicznych na interwencję terapeutyczną [1]. W tak zdefiniowane pojęcie wskaźnika biologicznego wpisuje się zarówno detekcja różnego rodzaju substancji

chemicznych lub ich metabolitów w płynach ustrojowych i tkankach (wykrywanie: białek, peptydów, przeciwciał, lipidów, hormonów, enzymów), jak i pomiar przeróżnych parametrów organizmu (np. ciśnienie krwi, temperatura ciała, ilość białych krwinek i wiele innych).

Za wykorzystaniem biologicznych wskaźników podczas diagnozy i w leczeniu przemawia ich specyficzność względem choroby. Głównym warunkiem, jaki musi być spełniony, aby dany czynnik uznać za biomarker tego konkretnego schorzenia jest wykazanie, że zmiana, którą obrazuje, występuje tylko w przypadku diagnozowanej choroby. Z jednej strony jest to ogromna zaleta wskaźników, ponieważ takie narzędzie stanowiłoby niezbity dowód i dawałoby diagnoście pewność, która skutkowałaby odpowiednio

dobranym, spersonalizowanym leczeniem. Z drugiej jednak strony bardzo często ma miejsce sytuacja, w której biomarker może być powiązany z kilkoma różnymi schorzeniami o podobnych objawach. Dlatego wprowadzenie specyficznych markerów wymaga jeszcze ogromu pracy, a obecnie znane wskaźniki należy traktować z pewnym dystansem. Nie oznacza to jednak, że dzisiaj należałoby odsunąć je od praktycznego wykorzystania. Obecnie biomarkery z powodzeniem są wykorzystywane przy diagnozowaniu wielu chorób, jako pomocna wskazówka. Korzysta się z nich w przypadku chorób układu krążenia, przy wykrywaniu nieprawidłowości genetycznych lub immunologicznych, a także przy niektórych rodzajach nowotworów [2].

Biomarkery oprócz wcześniej już wspomnianej specyficz-

ności powinny odznaczać się wysoką czułością i precyzją pomiaru. Informacje, jakie niosą dla analityka i wnioski z nich płynące stanowią dużo dokładniejsze źródło wiedzy o historii choroby pacjenta czy jego skłonnościach genetycznych. Stąd ich znacząca przewaga nad stosowanym dotąd wywiadem i kwestionariuszami.

Zagadnienie oznaczania biomarkerów ciągle jednak napotyka pewne ograniczenia. Wciąż problem stanowi kwestia technologiczna. Takie analizy należą do bardzo kosztownych i niosą w sobie ryzyko błędów laboratoryjnych. Ponadto, do oszacowania poprawnie działającego biomarkera konieczne jest stworzenie algorytmów uwzględniających ogromną ilość zmiennych (płeć, wiek, masa ciała, rasa, nawyki żywieniowe, stosowanie używek i bardzo wiele innych). Prace nad ich zbudowaniem



i dostosowaniem wciąż trwają. Innym czynnikiem, który działa ograniczająco i spowalnia upowszechnianie wskaźników biologicznych jest trudność w ustaleniu dopuszczalnych norm oraz związane z tymi badaniami problemy natury etycznej.

Pomimo tych wszystkich ograniczeń, które dziś stanowią przeszkody, w biomarkerach drzemie ogromny potencjał. Ich zastosowania znacznie wykraczają poza ramy diagnostyki. Teoretycznie, mogą być wykorzystywane w całej sekwencji choroby, począwszy od oceny ryzyka zachorowania, przez profilaktykę i diagnostykę, aż po dostosowanie leczenia i kontrolę skutków terapii [3].

Ogromne nadzieje pokłada się w biomarkerach zwłaszcza w przypadkach chorób, których przyczyny i dokładny przebieg nie są jeszcze dobrze poznane i/lub, w których wczesne wykrycie schorzenia (jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych) daje duże szanse całkowitego wyleczenia, ewentualnie znacznego złagodzenia pojawiających się oznak. Obecnie prace nad biomarkerami prowadzi się w różnych kierunkach. Wśród głównych można wymienić prace nad dalszą specyfikacją i sprecyzowaniem biologicznych wskaźników nowotworów i nad poszukiwaniami biomarkerów chorób neurologicznych. Nie oznacza to jednak, że badania nad wskaźnikami innych chorób zostały już porzucone. W dalszym ciągu poszukuje się biomarkerów chorób już dość dobrze poznanych, np. astmy.

Biomarkery w diagnostyce nowotworów

Znanych jest ponad 200 rodzajów nowotworów. Dla wielu z nich opracowano biomarkery, które dzisiaj wykorzystuje się już w praktyce. Jednak jest to na tyle zróżnicowana grupa chorób, że wciąż istnieje potrzeba prowadzenia badań nad nowymi, specyficznymi markerami. Zastosowanie całego zestawu wskaźników w procesie diagnostycznym powoduje, że ryzyko błędnej diagnozy zdecydowanie się zmniejsza.

Nowotwór płuc wciąż jest jedną z najczęstszych przyczyn śmierci w krajach rozwiniętych. Dzieje się tak, ponieważ choroba jest zwykle diagnozowana już w zaawansowanym stadium rozwoju. Dlatego tak istotne jest znalezienie czynnika, który pozwoli jednoznacznie zdiagnozować nowotwór na wczesnym etapie umożliwiającym jeszcze pełne wyleczenie. Nie jest to proste zadanie, ponieważ sam nowotwór płuc występuje w kilkunastu odmianach.

W ostatnich latach uwaga naukowców i klinicystów zwróciła się w stronę biomarkerów, które umożliwiają wczesne wykrycie początkowych objawów pojawiającego się nowotworu. W przypadku nowotworu płuc przebadano bardzo dużą liczbę różnego rodzaju czynników świadczących o zmianach zaistniałych w organizmie. Tę ogromną grupę wskaźników można uporządkować według różnych kryteriów. Jednym z nich jest podział względem analizowanego przedmiotu. Można tutaj wyróżnić dwie grupy.

Pierwszym zbiorem są różnego rodzaju substancje oznaczane podczas pomiarów. Ich poziom w chorym organizmie zmienia się (niektóre z nich pojawiają się lub zdecydowanie zwiększa się ich ilość, innych poziom się obniża) w stosunku do zdrowego ustroju. Jako wskaźniki zostały przebadane: białka (CYFRA 21-1, białko C-reaktywne (CRP), białko uwalniające gastrynę), antygeny (antygen rakowo-płodowy (CEA), antygen raka płaskonabłonkowego), enzymy (enolazę neurosoistą, izoenzym Tumor M2-PK, dehydrogenazę mleczanową, wewnątrzkomórkową kinazę tyronizową) oraz receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR) [4]. Wyniki, jakie uzyskano podczas badań tych czynników nie były wystarczająco jednoznaczne i zadowalające. Dlatego w dalszym ciągu prowadzone są badania, które mają za zadanie dostarczenie nowych potencjalnych wskaźników. Rozważa się między innymi biomarkery białkowe (np. białko hnRNPB1, surwiwina czy amyloid A w surowicy), antygenowe (antycykliny B1 surowicy czy związane z nowotworem antygeny immunogenne) czy enzymowe (komponenty katalitycznej telomerazy człowieka (hTERT)) [4]. Drugim zbiorem obejmującym wiele wskaźników jest grupa, do której zalicza się wszelkie mutacje i zmiany w materiale genetycznym (pomiar poziomu bezkomórkowego DNA krążącego w osoczu i surowicy, utrata materiału genetycznego z chromosomu 3p, mutacje: K-ras, p53 i Klotho) oraz badanie metylacji (promotorów

wielu różnych genów supresorowych, płynów ustrojowych i tkanek, czy DNA) [4, 5, 6, 7, 8]. Jest to o tyle istotna grupa, że powstawanie guza czy przerzutów na inne organy jest ściśle związane z modyfikacjami materiału genetycznego zdrowych komórek.

Inną klasyfikacją badanych biomarkerów nowotworu płuc jest zróżnicowanie ich na podstawie materiału badawczego, jakim dysponują naukowcy [9]. Tutaj można wyszczególnić trzy główne kierunki badań. Pierwszym z nich jest analiza tkanek stałych uzyskanych głównie w wyniku biopsji, które następnie poddaje badaniu histopatologicznemu. Jest to jednak dość inwazyjna metoda badań [10, 11]. Drugą, bardzo liczną, grupę stanowią markery uzyskiwane z płynów ustrojowych. Badane są zarówno: krew obwodowa (krew bez uprzedniego rozdzielania jej składników, osocze, surowica), płwocina, jak i mocz [9, 10, 11]. Trzecim kierunkiem uzyskiwania próbek do oznaczania biomarkerów w przypadku nowotworu płuc jest badanie kondensatu wydychanego powietrza [9, 11, 12]. Materiał badawczy pozyskiwany jest w tym przypadku w sposób zupełnie nieinwazyjny. W metodzie tej, w przeciwieństwie do poprzednich nie oznacza się wspomnianych wyżej dwóch grup markerów, tylko analizuje się skład (jakościowy i ilościowy) kondensatu pod kątem lotnych związków organicznych (*Volatile Organic Compounds-VOCs*) [12, 13, 14]. Jak się okazuje jest to bardzo obiecujący kierunek badań.



Biomarkery w diagnostyce chorób neurologicznych

Drugą grupą schorzeń, dla których biomarkery wciąż są poszukiwane, stanowią choroby o podłożu neurologicznym. Obecnie, zagadnienie starzenia społeczeństw uprzemysłowionych staje się coraz większym problemem. Z tym zjawiskiem wiążą się przypadłości dotyczące ludzi w podeszłym wieku, w tym demencja. Szacuje się, że cierpi na nią już ponad 35 milionów osób. Ale trend wskazuje, że ilość zachorowań będzie szybko rosła. Prognozy mówią nawet o 115 milionach zachorowań w 2050 roku [15]. Demencja jest syndromem zaniku funkcji poznawczych mózgu występującym w kilku typach, jako: choroba Alzheimera (około 86% przypadków), otępienie naczyniowe, otępienie z ciałami Lewy'ego czy otępienie czołowo-skroniowe. Rzadko zdarza się, aby objawy jednoznacznie wskazywały jedno, konkretne schorzenie. Najczęściej są to łączone symptomy wspólne dla tych chorób. Dlatego tak istotne jest znalezienie biomarkerów, które bezspornie wskażą jedną przypadłość, a tym samym umożliwią precyzyjne zaplanowanie leczenia.

Choroba Alzheimera zaczyna rozwijać się w organizmie na długo przed wystąpieniem objawów klinicznych. Zmiany w mózgu chorych mogą pojawiać się nawet na 20 lat przed pojawieniem się symptomów choroby [16, 17, 18, 19]. Dlatego bardzo ważne jest wykrycie pierwszych jej objawów jak najwcześniej. Dotychczas lekarze podczas stawiania

diagnozy opierali się głównie na wywiadzie i obserwacji zachowań chorego [20]. Jednak, jest to diagnozowanie objawów, które pojawiają się stosunkowo późno w sekwencji choroby i trudno na podstawie wyników takich obserwacji jednoznacznie orzec o wystąpieniu u pacjenta (lub nie) choroby Alzheimera. Zaktualizowania procedur diagnostycznych przez wykorzystanie w nich najnowszych rozwiązań technologicznych podjął się National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). W raporcie, jaki powstał po zakończeniu prac do praktyki diagnostycznej włączone zostały biomarkery, które umożliwiają wykrycie zmian w mózgu w przedklinicznej fazie choroby [21, 22, 23, 24]. Ujęto w nim wykorzystanie pięciu różnych biomarkerów, które podzielono na dwie grupy [21]. Do pierwszej przyporządkowano wskaźniki biologiczne świadczące o powstawaniu i akumulacji blaszek β -amyloidu ($A\beta$). Już początkowe badania dr. Aloisa Alzheimera przeprowadzone po śmierci pacjenta wykazały obecność złogów amyloidów w mózgu [25]. Dlatego podczas poszukiwania biomarkerów w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na ilość β -amyloidu – zwłaszcza $A\beta 42$ i $A\beta 40$ – w płynie mózgowo-rdzeniowym, osoczu i surowicy. W większości badań wykazano, że ilość $A\beta 42$ w płynie mózgowo-rdzeniowym spada w przypadku pacjentów z chorobą Alzheimera. Jest

to skutkiem odkładania się amyloidu w mózgu. Jednak takie objawy pojawiają się również w przypadku innych schorzeń (w: otępieniu czołowo-skroniowym, chorobie Creutzfeldta-Jakoba, syndromie Gerstmannia-Strausslera-Scheinkera, demencji z ciałami Lewy'ego, stwardnieniu zanikowym bocznym). Inaczej jest w przypadku $A\beta 40$, którego poziom pozostaje niezmienny. Stąd posługiwanie się stosunkiem ilości $A\beta 42/A\beta 40$ jest najefektywniejsze i pozwala na skuteczne postawienie diagnozy [26]. Drugim wskaźnikiem przyporządkowanym do tej grupy biomarkerów jest śledzenie powstawania złogów amyloidu przy pomocy obrazowania PET (ang. *Positron Emission Tomography*) [21]. Kolejne trzy biomarkery zostały umieszczone w drugiej grupie biologicznych wskaźników przyporządkowanych chorobie Alzheimera. Obrazują one degradację lub uszkodzenia neuronów. Produktem rozpadu neuronów są białka tau. Ich poziom w płynie mózgowo-rdzeniowym jest wyraźnie podniesiony u pacjentów cierpiących na ten rodzaj demencji. Jednak, podobnie jak w przypadku β -amyloidu, również ten czynnik może świadczyć o wystąpieniu innych chorób. Dlatego zwrócono uwagę na poziom białka tau w formie fosforylowanej (p-tau), który okazał się znacznie bardziej specyficzny [26, 27]. Drugim biomarkerem przyporządkowanym do tej grupy jest tomografia PET z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy odpowiednich rejonów mózgu pozwalająca na

wykrycie tworzących się splotów nerofibrilarnych, które są efektem odkładania się białka tau [16]. Ostatnim biomarkerem, który został zatwierdzony w raporcie NINCDS-ADRDA, a związanym z degradacją neuronów jest wykorzystanie strukturalnego rezonansu magnetycznego (MRI) do badania tego zaniku [21, 27]. Poza dwiema grupami wskaźników biologicznych ujętych w raporcie wciąż poszukiwane są nowe, jak najbardziej specyficzne biomarkery. Pod kątem diagnostyki Alzheimera przebadano markery stanów zapalnych (np. ACT), markery białkowe, funkcjonalne obrazowanie mózgu (fMRI) [28]. Niestety wszystkie one mają wspólne wady – są to inwazyjne, czasochłonne i kosztowne techniki diagnostyczne. Jednak prawdopodobnie nastąpił przełom w kwestii biomarkerów choroby Alzheimera. W najnowszych badaniach wyznaczono serię 10 fosfolipidów z krwi obwodowej, umożliwiających wczesne wykrycie choroby (nawet 2-3 lata przed wystąpieniem jej objawów klinicznych) [29]. Jest to bardzo istotne, ponieważ wczesne wykrycie pozwala na znaczne spowolnienie rozwoju choroby.

Biomarkery w diagnostyce astmy

Przykłady chorób przytoczone wyżej łączą fakt, że do tej pory nie poznano dokładnie patogenezy żadnej z nich. Dlatego też poszukiwanie odpowiednich biomarkerów stanowi nie lada wyzwanie. Jak wspomniano wcześniej obecnie nie tylko poszukuje się



wskaźników słabo poznanych chorób, umożliwiających ich sprawną diagnostykę, ale cały czas rozwija się wachlarz biomarkerów dla chorób o dość dobrze zbadanym przebiegu. Jednym z przykładów takich schorzeń jest astma.

Kierunkiem, w którym zmierza współczesna medycyna jest dążenie do jak najbardziej spersonalizowanego leczenia. Precyzyjna diagnostyka, wdrożenie optymalnego leczenia i późniejsza kontrola skutków terapii stanowią istotę skutecznej walki z różnego rodzaju chorobami. Osiągnięcie tego celu jest wyjątkowo istotne w przypadku chorób, występujących w wielu różnych odmianach. Jednym z takich zaburzeń jest astma, której patogenezę w zależności od typu choroby może znacznie różnić się między sobą. Wskaźniki, używane w trakcie diagnozy muszą być wiarygodne i muszą jednoznacznie wskazywać na drogę, jaką należy obrać podczas leczenia. Biomarkery wykorzystywane w diagnostyce i leczeniu astmy można sklasyfikować względem inwazyjności ich uzyskania. I tak należy wyszczególnić tu metody całkowicie inwazyjne, półinwazyjne i w zupełności nieinwazyjne. Do pierwszej grupy zaliczana jest bronchoskopia. W ramach tej techniki przy pomocy płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. *Bronchoalveolar Lavage* – *BAL*) uzyskiwane są próbki zawierające komórkowy materiał biologiczny umożliwiający identyfikację całej gamy związków mających istotną rolę w rozwoju astmy (np. cały

szereg interleukin, GM-CSF, TNF- α , ICAM-1) [30, 31]. Drugą techniką stosowaną w ramach bronchoskopii jest biopsja oskrzelowa niosąca ze sobą informacje o różnych składnikach anatomicznych dróg oddechowych. Z nich następnie uzyskiwano informacje o ekspresji mRNA dla cytokin i cząsteczek adhezyjnych [30, 31]. Inną drogą uzyskiwania biomarkerów są metody półinwazyjne. Tutaj opierano się na badaniu płwociny. W tym materiale oznaczane są takie wskaźniki jak ilość: eozynofili i neutrofilii, poziom interleukiny-8 czy eikozanoidy [30, 32]. Inną półinwazyjną metodą jest badanie krwi pod kątem wykrycia w niej biomarkerów. Jako wskaźniki astmy wykorzystywane są oznaczenia we krwi poziomu: eozynofili, cytokin, periostyny [32]. Nieinwazyjne metody uzyskiwania próbek są najpraktyczniejsze i najwygodniejsze w stosowaniu. W przypadku astmy, podobnie jak przy opisanym wcześniej nowotworze płuc, próbki można uzyskiwać również w postaci zbierania i analizowania składu wydychanego powietrza. W przypadku tych biomarkerów można wyszczególnić dwie główne podgrupy: analizę wydychanego tlenu azotu (II) (ang. *Exhaled nitric oxide* – *ENO*) oraz badanie kondensatu wydychanego powietrza (EBC). Poziom ENO u osób chorych na astmę jest zdecydowanie wyższy w porównaniu z osobami zdrowymi. Badania EBC z kolei dostarczają całego szeregu różnych markerów. Jako wskaźniki biologiczne astmy w kondensacie oznaczane

są: pH, obecność i ilość H_2O_2 , leukotrienów, izoprostanów, prostanoidów, cytokin czy mi-RNA [31, 32]. Inną nieinwazyjną drogą pozyskiwania biomarkerów jest analiza moczu. W tym materiale biologicznym oznaczane są następujące wskaźniki: leukotrien E4 (LTE4), białko eozynofili X (EPX), prostaglandyna D2 (PGD2) oraz bromotyrozyna (BrTyr) [31, 32].

Spektrometria mas w badaniach nad biomarkerami

Jednym z narzędzi, które z powodzeniem jest wykorzystywane do analiz biomarkerów, ich detekcji czy oznaczania jakościowego i ilościowego jest spektroskopia. Spośród wielu technik wchodzących w tę dziedzinę analityki główne znaczenie mają dwie: magnetyczny rezonans jądrowy (NMR) oraz metody spektrometrii masowej. Druga z nich najczęściej wykorzystywana jest w połączeniu z chromatografią (zarówno gazową GC/MS, jak i cieczową LC/MS). Również spektroskopie Ramana i UV znalazły swoje miejsce w pracach nad biomarkerami, jednak ze względu na ich dużo niższą czułość mają zdecydowanie mniejsze znaczenie [33]. Technika 1H NMR daje szczegółowe informacje na temat struktury badanego związku, przy tym jest szybka i nie powoduje destrukcji próbki. Jednak w porównaniu ze spektrometrią mas odznacza się zdecydowanie niższą czułością [33]. Dlatego najbardziej rozwojowymi i wartymi poświęcenia więcej uwagi są metody spektrometrii mas. Pozwalają one na

analizę bardzo szerokiej gamy związków, włączając w to zarówno związki mało- jak i wielkocząsteczkowe, nawet w tak bardzo złożonych matricach jak osocze krwi, surowica, mocz, tkanki czy płyn mózgowo-rdzeniowy. Jak wcześniej wspomniano wykorzystywane są w sprzężeniu z chromatografią. W przypadku chromatografii cieczowej najczęściej stosowanym układem jest system ultrasprawnej chromatografii cieczowej (ang. *Ultra-Performance Liquid Chromatography UPLC*). A jako źródło jonów w spektrometrii w zdecydowanej większości wykorzystywany jest układ ESI, oprócz niego, w pojedynczych przypadkach używa się APPI lub APCI. Zestaw UPLC/MS pozwala na analizowanie zarówno związków lotnych, jak i nielotnych w szerokim zakresie mas, a także cząsteczek o stosunkowo dużej polarności. Ponadto, nie wymaga przed pomiarem derywatywacji [33]. Wykorzystanie chromatografii gazowej, co prawda ogranicza zakres badanych związków tylko do cząsteczek lotnych, stabilnych termicznie i stosunkowo niepolarnych. Do tego, w niektórych przypadkach potrzebna jest uprzednia derywatywacja. Jednak pomiar taki charakteryzuje się dużą czułością, powtarzalnością i rozdzielczością [33, 34]. System GC/MS można ponadto rozbudować o zaautomatyzowaną przystawkę do mikroekstrakcji do fazy stałej (ang. *Solid-phase microextraction SPME*), która umożliwi wstępne oczyszczenie i załadowanie próbki przed pomiarem. Przykładowo, układ



SPME-GC/MS został wykorzystany do oznaczania VOCs w krwi jako biomarkerów nowotworu jelita grubego [35]. Godnym uwagi pomysłem jest zastosowanie symultanicznego pomiaru wykorzystującego oba układy UPLC/MS i GC/MS do badań nad biomarkerami [34]. Taki zestaw pozwala na ominięcie wad każdej z tych metod, dając jednocześnie kompleksowe wyniki badań.

Uogólniając zalety spektrometrii mas jako narzędzia badań nad biomarkerami, należy zaznaczyć fakt, że do przeprowadzenia kompletnej analizy wystarczą bardzo małe ilości próbek, co jest istotne podczas pobierania materiału badawczego od pacjenta. Poza tym techniki te cechuje duża szybkość pomiaru, powtarzalność wyników, selektywność oraz możliwość oznaczenia kilku klas związków w jednym pomiarze.

Wykorzystanie spektrometrii mas wydaje się być obiecującą drogą badań nad biomarkeraми. Do tej pory stosowano ją do oznaczania biomarkerów wielu chorób nowotworowych (nowotwór: płuc, prostaty, piersi, jelita grubego, żołądka, jamy ustnej, pęcherza moczowego, nerek, skóry, wątrobowokomórkowy), cukrzycy, astmy, chorób układu krążenia [13, 33, 34, 35, 36, 37].

Podsumowanie

Przytoczone wyżej przykłady stanowią tylko nieznaczny ułamek możliwości wykorzystania biomarkerów w diagnostyce medycznej. We wskaźnikach biologicznych drzemie ogromny potencjał,

który odpowiednio wykorzystany pozwoli usprawnić cały proces leczenia. Zastosowanie nowoczesnych technologii z analizy chemicznej może w zdecydowany sposób wesprzeć i udoskonalić analizy medyczne, w tym również badania biomarkerów.

Literatura

- [1] Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3(5): 525-529.
- [2] Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitation. *NeuroRx* 2004; 1: 182-188.
- [3] Śpiewak M, Kruk M. Biomarkery w ostrych zespołach wieńcowych. *Postep Kardiol Inter* 2008; 14: 183-187.
- [4] Greenberg AK, Lee MS. Biomarkers for lung cancer: clinical uses. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(4): 249-255.
- [5] Sozzi G, Cante D, Leon ME, et al. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3902-3908.
- [6] Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung cancer biomarkers: present status and future developments. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1191-1198.
- [7] Zhou X, Wang X. Klotho: a novel biomarker for cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014, DOI: 10.1007/s00432-014-1788-y.
- [8] Wang L, Aakre JA, Jiang R, et al. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 778-785.
- [9] Hasan N, Kumar R, Kavuru MS. Lung cancer: screening beyond low-dose computed tomography: the role of novel biomarkers. *Lung* 2014; 192: 639-648.



najwyższa jakość sprzętu, obsługi i serwisu



Zapraszamy na konferencje i warsztaty szkoleniowe

WYPOSAŻAMY I OBSŁUGUJEMY LABORATORIA W BRANŻACH:

- Tworzywa sztuczne;
- Przemysł metalurgiczny;
- Przemysł petrochemiczny;
- Przemysł chemiczny;
- Farmacja i kosmetyka;
- Przemysł spożywczy;
- Przemysł paszowy;
- Badanie środowiska;
- Biologia/biotechnologia;
- Mikrobiologia;
- Jednostki naukowo-badawcze.

DONSERV ul. Michała Spisaka 31, 02-495 Warszawa

☎ 22 863-19-30, fax: 22 863-19-33

@ info@donserv.pl

www.donserv.pl



- [10] Brothers JF, Hijazi K, Mascaux C, et al. Bridging the clinical gaps: genetic, epigenetic and transcriptomic biomarkers for the early detection of lung cancer in the post- National Lung Screening Trial era. *BMC Med* 2013; 11: 168-182.
- [11] Hassanein M, Callison JC, Callaway-Lane C, et al. The state of molecular biomarkers for the early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res* 2012; 5: 992-1006.
- [12] Dent AG, Sutudja TG, Zimmerman PV. Exhaled breath analysis for lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5(S5): S540-S550.
- [13] Kałużna- Czaplinska J, Jóźwik J. Current applications of chromatographic methods for diagnosis and identification of potential biomarkers in cancer. *Trends Analyt Chem* 2014; 56: 1-12.
- [14] Schmekel B, Winquis F, Vikström A. Analysis of breath samples for lung cancer survival. *Anal Chim Acta* 2014; 840: 82-86.
- [15] Publikacja World Health Organization, 2012, whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564458_eng.pdf
- [16] Raport Alzheimer's Association, 2014, www.alz.org
- [17] Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lanset Neurol* 2013; 12: 357-367.
- [18] Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1E280A kindred: a case- control study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1048-1056.
- [19] Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 795-804.
- [20] ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych: Rewizja dziesiąta, Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10 Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne, ISBN 83-86-688-25-0, Kraków-Warszawa 2000.
- [21] Jack Jr. CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 257-262.
- [22] McKhann GM, Knopman DS, Cherkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
- [23] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280-292.
- [24] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-279.
- [25] Raport World Health Organization, 2014, www.alz.co.uk
- [26] Craig-Schapiro R, Fagan AM, Holtzman DM. Biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2009; 35: 128-140.
- [27] Raport World Health Organization, 2013, www.who.int
- [28] R. Craig-Schapiro, A. M. Fagan, D.M. Holtzman, *Neurobiology of Disease* Vol. 35 (2009) 128-140.
- [29] Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med* 2014, DOI: 10.1038/nm.3466.
- [30] Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, et al. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 468-481.
- [31] Murugan A, Prys-Picard C, Calhoun WJ. Biomarkers in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15 (1): 12-18.
- [32] Fatemi F, Sadroddiny E, Gheibi A, et al. Biomolecular markers in assessment and treatment of asthma. *Respirology* 2014; 19: 514-523.
- [33] Zhao Y-Y, Cheng X-L, Nosratola DV, et al. UPLC-based metabolomic applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry. *Clin Biochem* 2014; 47:16-26.
- [34] Chen Y, Ma Z, Li A, et al. Metabolomic profiling of human serum in lung cancer patients using liquid chromatography/hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry and gas chromatography/ mass spectrometry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 705-718.
- [35] Wang C, Li P, Lian A, Sun B, et al. Blood volatile compounds as biomarkers for colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 200-206.
- [36] Buzatto AZ, De Sousa AC, Guedes SF, et al. Metabolomic investigation of human diseases biomarkers by CE and LC coupled to MS. *Electrophoresis* 2014; 1: 1-23.
- [37] Montuschi P, Santini G, Valente S, et al. Liquid chromatography- mass spectrometry measurement of leukotrienes in asthma and other respiratory diseases. *J Chromatogr B* 2014, DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.02.059.

* *Pracownia Zastosowań Metod Separacji i Spektroskopii, Interdyscyplinarne Centrum Badań Naukowych, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II, e-mail: eforنال@kul.pl, eforنال@poczta.onet.pl*