

## Medycyna spersonalizowana *Personalised medicine*

Ewa Chmara

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Medycyna spersonalizowana jest multidyscyplinarną, stale rozwijającą się dziedziną opieki medycznej, której celem jest poprawa skuteczności, efektywności, bezpieczeństwa i kosztów terapii, jak również przewidywanie i zapobieganie chorobom. Opiera się ona na unikatowych dla każdego pacjenta danych klinicznych, genetycznych, społecznych i środowiskowych. (*Farm Współ 2011; 4: 133-135*)

*Słowa kluczowe: medycyna spersonalizowana, farmakogenetyka*

### Summary

Personalized medicine is a multidisciplinary advancing field of health care that promises greater effectiveness, efficiency, safety, reduction of treatment costs as well as improvement in prediction and disease prevention. It is informed by each person's unique clinical, genetic, genomic, social, and environmental information. (*Farm Współ 2011; 4: 133-135*)

*Keywords: personalized medicine, pharmacogenetics*

Często zadajemy sobie pytania - dlaczego pacjenci z tym samym schorzeniem reagują w odmienny sposób na identyczne leczenie, dlaczego u jednych pacjentów terapia przynosi pozytywne efekty, u innych brak oczekiwanych efektów lub wywołuje negatywne skutki uboczne? Na te i inne pytania odpowiada medycyna spersonalizowana, która stanowi rozszerzenie tradycyjnego podejścia do terapii i diagnostyki.

Medycyna spersonalizowana, na podstawie genetycznej oceny pacjenta umożliwia opracowanie indywidualnej strategii terapeutycznej co do wyboru leku i jego dawkowania. Opiera się ona na unikatowych dla każdego pacjenta danych klinicznych, genetycznych i środowiskowych [1,2].

Nowoczesna medycyna spersonalizowana posługuje się coraz bardziej precyzyjnymi metodami i narzędziami diagnostycznymi (Real Time PCR, mikromacierze DNA, Chipy DNA), a w jej nowatorskiej koncepcji brana jest pod uwagę szczegółowa molekularna charakterystyka każdego z pacjentów. Uzyskany

profil genetycznych różnic umożliwia opracowanie indywidualnych map genetycznych. Możliwość prześledzenia w jaki sposób geny są ułożone ze sobą w sekwencji i dostęp do danych na temat ekspresji genów pozwala lekarzom odpowiednio wyprofilować leczenie i dostosować je do sposobu w jaki funkcjonuje jego organizm oraz minimalizować niepożądane efekty uboczne. Mapowanie genetyczne może również ujawnić skłonność do zapadania na niektóre choroby, zanim u pacjenta pojawią się symptomy choroby, pozwalając lekarzowi wspólnie z pacjentem ułożyć plan obserwacji i ewentualnej profilaktyki [2,3].

Diagnostyka na poziomie molekularnym, oparta na faktach (evidence-based medicine) będzie podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych wobec rosnącej grupy chorych z cukrzycą, chorobami serca, nowotworami czy chorobą Alzheimera, które są powodowane przez kombinację czynników genetycznych i środowiskowych. Testy genetyczne mogą też pomóc oceniać, jak dany pacjent metabolizuje leki i w związku

z tym, czy optymalna będzie u niego wyższa, czy niższa dawka, albo czy lek w ogóle zadziała. Zależy to między innymi od uwarunkowanych genetycznie aktywności enzymów wątrobowych. Ilość funkcjonalnych genów zawartych w chromosomach ocenia się na 30-40 tysięcy. Staramy się odpowiedzieć na pytania: które z tych genów, alleli mają wpływ na rozwój niektórych chorób, które allele związane są z losami leków w organizmie i odpowiedzią farmakologiczną? Jak wiadomo, polimorfizm genów związany z farmakokinetyką leków (enzymów metabolizujących i transporterów leków) i farmakodynamiką (receptorami i kanałami jonowymi) wpływa na stężenie leku i jest główną determinantą terapeutycznej lub niepożądanego odpowiedzi na lek. Należy brać pod uwagę również aspekt etnofarmakologiczny, czyli zróżnicowaną odpowiedź farmakologiczną na leki stosowane pod różnymi szerokościami geograficznymi, związaną z międzyosobniczymi różnicami w działaniu leków w danej populacji, pomiędzy populacjami danej rasy czy też pomiędzy rasami.

### Przykłady zasadności stosowania testów farmakogenetycznych.

U pacjentów nowotworowych (rak jelita grubego, sutka) – nosiciele allelu UGT1A1\*28 (częstość allelu w Europie = 0,32), który obniża aktywność enzymu UDP-glukuronozylotransferazy, po podaniu irinotekanu może wystąpić uwarunkowana genetycznie ostra toksyczność - neutropenia.

Innym lekiem ilustrującym zasadność przeprowadzenia genotypowania przed podaniem jest trastuzumab, który zawiera przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko HER2/ERBB2 stosowany u pacjentek z rakiem piersi, u których z powodu mutacji genu ERBB2 (25-30% przypadków) komórki nowotworowe produkują nadmiar receptora HER2. Nadekspresja tego receptora koreluje u tych kobiet z agresywnością nowotworu, częstością przerzutów i opornością na chemioterapię. Oznaczanie receptora HER2 u pacjentek z nowotworem piersi może dwukrotnie zwiększyć skuteczność terapii.

Polimorfizm genu KRAS, kodującego białko, które jest jednym z najczęściej aktywowanych onkoprotein może decydować o powodzeniu terapii celowanej w leczeniu raka jelita grubego (panitumumabem, cetuksymabem), opartej na hamowaniu namnażania komórek poprzez inhibitory receptora nabłonkowego

czynnika wzrostu EGFR (ang. Epiderma Growth Factor Receptor). Określenie statusu genu KRAS jest konieczne przed przystąpieniem do tej terapii, ponieważ w przypadku występowania mutacji dowiedziono jej nieskuteczności. Występowanie zmutowanego genu KRAS stwierdza się u ok. 45% chorych na raka jelita grubego.

Dla terapii z zastosowaniem antagonistów witaminy K zaleca się przeprowadzenie testów farmakogenetycznych dla 2 enzymów uczestniczących w metabolizmie witaminy K i/lub antagonistów witaminy K (ang. VKA Vitamin K Antagonists), a mianowicie: podjednostki I reduktazy epoksydu witaminy k (VKORC1) i dwóch izoform cytochromu CYP2C9: CYP2C9\*2, \*3 (częstość alleli = 0,43). Polimorfizm genu CYP2C9 i genu VKORC1 łącznie odpowiadają za 50% zmienności odpowiedzi farmakologicznej na warfarynę [4,5].

Skuteczność klopidogrelu determinowana jest polimorfizmem kilku genów: ABCB1 – wpływającego na absorpcję (glikoproteina P), CYP3A5 i CYP2C19 – uczestniczących w wątrobowym przekształceniu proleku do aktywnego metabolitu, P2RY12 oraz ITGB3 – związanych z aktywnością leku. Połączenie dwóch deficytowych alleli CYP2C19 (CYP2C19\*17) oraz jednego lub dwóch niekorzystnych alleli ABCB1 powoduje 5-krotny wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z prawidłowymi genotypami.

Informacje o farmakogenetycznej charakterystyce leków pojawiają się coraz częściej w charakterystykach produktów leczniczych. Obecnie w USA w celu optymalizacji terapii istnieją zalecenia FDA (*Food and Drug Administration*) wykonywania testów farmakogenetycznych przed podaniem leków, a informacja o tym ma znajdować się w ulotce o leku [2].

Medycyna spersonalizowana, w połączeniu z farmakogenetyką stanowią unikatowe i przełomowe podejście we współczesnej medycynie nie tylko dla optymalizacji terapii, ale również dla zwiększenia bezpieczeństwa stosowanych leków i obniżenia kosztów leczenia.

Badania brytyjskie wskazują, że dzięki takiemu indywidualnemu podejściu do pacjenta, w połowie przypadków lekarz zmienia decyzję o stosowanej terapii. Daje to więc nie tylko korzyści pacjentom, bo minimalizuje ryzyko działań niepożądanych, ale też przynosi oszczędności ekonomiczne dla budżetu państwa.

Jak podsumował prof. Gaciong podczas konferen-

Tabela 1. Przykładowe leki, dla których farmakogenetyczna informacja zawarta jest w ulotkach o leku  
 Table 1. Example of drugs that include pharmacogenetic information in FDA labeling

Lek	Allel	Obserwowany fenotyp
Azatiopuryna	<i>TPMT</i> * PM **	Toksyczność
Merkaptopuryna	<i>TPMT</i> * PM**	Toksyczność
Irynotekan	<i>UGT1A1</i> *28	Neutropenia
Trastuzumab	<i>HER2</i>	Skuteczność
Abakawir	<i>HLA-B</i> *5701	Nadwrażliwość
Warfaryna	<i>VKORC1</i> i <i>CYP2C9</i> *2, *3	Dawka
Atomoksetyna	<i>CYP2D6</i> PM	Dawka
Karbamazepina	<i>HLA-B</i> *1502	Syndrom Stevensa-Johnsona
Kodeina	<i>CYP2D6</i> PM	Dawka

\* *TPMT* – metylotransferaza tiopiryny

\*\* PM – (Poore Metabolizers) Wolni (słabi) metabolizerzy

cji poświęconej medycynie personalizowanej w 2009, medycyna przyszłości nie jest możliwa bez nowoczesnej diagnostyki molekularnej [6,7]. Wyrazem tego jest choćby wprowadzenie nowego terminu do medycyny - „teranostyka” (lub „teradiagnostyka”), które jest połączeniem słowa „terapia” ze słowem „diagnostyka”

Adres do korespondencji

Ewa Chmara

Zakład Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu

☎ (+48 61) 854-92-16

✉ redakcja@akademiamedycyny.pl

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

## Piśmiennictwo

- Schmitt C, Stencel D. Większa skuteczność i mniej działań niepożądanych: medycyna personalizowana odgrywa coraz większą rolę w tworzeniu nowych leków. *Biotechnologia* 2009;5:84-7.
- [http://www.fda.gov/oc/ohrt/Pharmacogenomics > Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels.](http://www.fda.gov/oc/ohrt/Pharmacogenomics%20Table%20of%20Pharmacogenomic%20Biomarkers%20in%20Drug%20Labels.pdf)
- Zagulski M. Medycyna personalizowana. *Menadżer Zdrowia* 2010;10(65).
- Stępień E, Wypasek E, Branicki A, Undas A. Optymalizacja leczenia antagonistami witaminy K – rola polimorfizmów genowych. *Kardiologia Polska* 2010;68(supl.V):428-35.
- Algorithms using clinical and genetic data (*CYP2C9*, *VKORC1*) are relevant to predict warfarin dose in patients with different INR targets. *Thrombosis Research* 2010;126:235-7.
- Gaciong Z. Medycyna personalizowana – nowa era diagnostyki i farmakoterapii. *Biotechnologia* 2009;5:11-7.
- Halota W. Medycyna personalizowana – Konferencja naukowa Roche. *Biotechnologia* 2009;3:209-12.