

Personalizirana medicina u Hrvatskoj

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH) i Razred za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (HAZU) organizirali su u Velikoj dvorani palače HAZU 26. ožujka 2013. simpozij „Personalizirana medicina u Hrvatskoj“. Simpozij je otvorio predsjednik HAZU akademik Zvonko Kusić, koji je naglasio dobru suradnju Razreda za medicinske znanosti HAZU i AMZH. Predsjednica AMZH prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić je zahvalila akademiku Kusiću na organizaciji zajedničkog simpozija, dok je tajnik Razreda akademik Marko Pećina pozdravio suradnju vrhunskih medicinskih institucija i apelirao na daljnje objavljivanje zajedničke publicistike.

Na simpoziju se govorilo o novom medicinskom modelu koji nudi napredak u brizi za zdravlje sa svim odlukama i primjenom genetskih i drugih informacija za pojedinog bolesnika. Individualizirana medicina omogućuje identifikaciju osnovnog uzroka bolesti te uklanjanje uzroka, nalaze genetičke i genomske medicine, produljenje života, ponekad i neočekivano izlječenje. Od 1990. znanstvena istraživanja se temelje na napretku biobanke i molekularne biologije i tehnologije uključujući proteomiku, metaboličku analizu, genetsko testiranje i molekularnu medicinu. Hoće li nas personalizirana medicina dovesti do revolucionarnog napretka u održavanju zdravlja? Zaključak je da hoće!

Klinički nalazi pojedinaca i genomski nalazi u personaliziranoj medicini daju napredak koji se temelji na profilu rizika, molekularnoj dijagnozi, prognozi, ciljanom liječenju i odgovoru na održavanje liječenja. Prednosti koje personalizirana medicina nudi bolesniku i liječnicima uključuju mogućnost raspolaganja većim brojem informacija za donošenje medicinske odluke, veću vjerojatnost za pozitivan ishod liječenja, ciljano liječenje i smanjenu mogućnost neučinkovitosti liječenja. Cilj je personalizirane medicine prevencija

Na simpoziju „Personalizirana medicina u Hrvatskoj“ održanom u Velikoj dvorani palače HAZU govorilo se o novom medicinskom modelu koji nudi napredak u brizi za zdravlje sa svim odlukama i primjenom genetskih i drugih informacija za pojedinog bolesnika. Individualizirana medicina omogućuje identifikaciju osnovnog uzroka bolesti te uklanjanje uzroka, nalaze genetičke i genomske medicine, produljenje života, ponekad i neočekivano izlječenje. Zaključak skupa je da će personalizirana medicina dovesti do revolucionarnog napretka u održavanju zdravlja.



Akademkinja Vida Demarin govorila je o personaliziranom pristupu u neurologiji koji omogućuje identifikaciju genetskih, genomskih i kliničkih informacija, posebno značajnih u prevenciji, prepoznavanju bolesti i liječenju s mogućim odabirom najboljeg lijeka za svakog pojedinog bolesnika

i otkrivanje bolesti, rana intervencija i smanjenje troškova liječenja. Farmaceutska industrija, HZZO, liječnici, bolesnik i pučanstvo su sudionici u personaliziranoj medicini koja može potaknuti farmaceutsku industriju na razvoj lijekova. Troškovi novih dijagnostičkih testova su skupi za malu populaciju, no personalizirana medicina smanjuje troškove jer sprječava korištenje nepotrebnih i neučinkovitih lijekova, prevenira nuspojave, omogućuje ciljano liječenje te kvalitetno zbrinjavanje bolesnika kroz preciznu dijagnostiku, suvremene informacije i bolji terapijski izbor. Nakon uvodnog izlaganja prof. dr. sc. Jasne Lipozenčić o personaliziranoj medicini i njenim dosezima u Hrvatskoj i svijetu, uslijedila su izlaganja istaknutih stručnjaka o personaliziranom pristupu u pojedinim područjima kliničke medicine, od dermatovenerologije, onkologije, interne medicine, neurologije i kliničke imunologije, do primjene u dentalnoj medicini, kao



Na simpoziju je prikazana personalizirana medicina u onkologiji, dermatologiji, kardiologiji, internoj medicini, kliničkoj imunologiji, radiologiji, gastroenterologiji, neurologiji, dentalnoj medicini kao i u prevenciji nuspojave na lijekove

i u prevenciji nuspojave na lijekove. Akademik Zvonko Kusić i prof. dr. sc. Fedor Šantek održali su zajedničko izlaganje o personaliziranoj medicini u onkologiji, akademik Davor Miličić, predsjednik Hrvatskog kardiološkog društva HLZ-a, govorio je o personaliziranoj medicini u kardiologiji, a akademik Željko Reiner održao je izlaganje intrigantnog naslova „Personalizirani pristup liječenju dislipidemija – je li to uopće moguće?“

Personalizirani pristup, bolesnik kao cjelina

Personalizirani pristup u neurologiji omogućuje identifikaciju genetskih, genomskih i kliničkih informacija, posebno značajnih u prevenciji, prepoznavanju bolesti i liječenju s mogućim odabirom najboljeg lijeka za svakog pojedinog bolesnika, navela je akademkinja Vida Demarin. Osnovna značajka u personaliziranoj neurologiji je holistički pristup u zbrinjavanju bolesnika, uz individu-



Prof. dr. sc. Fedor Šantek održao je zajedničko predavanje s akademikom Zvonkom Kusićem o personaliziranoj medicini u onkologiji



Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, predsjednica AMZH-a i moderator simpozija, govorila je o personaliziranoj medicini i njenim dostizima u Hrvatskoj i svijetu



Akademik Davor Miličić, predsjednik Hrvatskog kardiološkog društva HLZ-a, govorio je o personaliziranoj medicini u kardiologiji



Većina novih bioloških lijekova bazirana je na novim spoznajama o funkcioniranju imunostava, a najbolji primjeri personaliziranog liječenja postignuti su u liječenju poremećaja imunostava, posebno tumora, naglasila je prof. dr. sc. Sabina Rabatić



Akademik Željko Reiner održao je izlaganje intrigantnog naslova „Personalizirani pristup liječenju dislipidemija – je li to uopće moguće?“



Koža kao najveći organ, ali i organ vidljiv golim okom, mjesto je na kojem se osim bolesti kože mogu ogledati i bolesti unutarnjih organa, ali i psihe, istaknula je prof. dr. sc. Branka Marinović

alizerani pristup i primjenu medicine temeljene na dokazima.

U doba razvoja modernih dijagnostičkih i terapijskih metoda, razvoja subspecializacija i različitih kompjutorskih sustava, često se zaboravlja gledati bolesnika kao cjelinu. Koža kao najveći organ, ali i organ vidljiv golim okom, mjesto je na kojem se osim bolesti kože mogu ogledati i bolesti unutarnjih organa, ali i psihe, istaknula je prof. dr. sc. Branka Marinović.

Prava doza pravog lijeka pravom bolesniku u pravom trenutku

Kako je naveo prof. dr. sc. Davor Štimac, poznavanje humanog genoma otvara mogućnosti optimalnom pristupu zdravstvenoj skrbi i donošenju odluka za bolji klinički ishod liječenja. Personalizirana medicina znači davanje prave doze pravog lijeka pravom bolesniku u pravom trenutku. Ograničenja personalizirane medicine su dostupnost genetskog

materijala, troškovi, etička pitanja, zdravstveno osiguranje i klinička iskoristivost. Gastroenterologija je dobar primjer struke u kojoj personalizirana medicina ima svoju isplativost; personalizirana medicina pruža niz novih mogućnosti, kao i put k uporabi sofisticiranih lijekova, no ovisna je o kliničkoj primjenjivosti. Potrebno je promovirati razvoj edukacije i posljedično tome nove kurikulume, nove genetičke spoznaje u patofiziologiji i kliničkoj medicini – gastroenterologiji – što bi trebalo dovesti do razvoja novih smjernica, istaknuo je prof. dr. sc. Štimac.

Genomika u razvoju pretilosti

Pretlost je globalni javnozdravstveni problem u mlađoj i starijoj populaciji i glavni čimbenik rizika uz dijabetes, dislipidemiju i hipertenziju, za kardiovaskularne, cerebrovaskularne i druge bolesti, naglasila je prof. dr. sc. Jadranka Sertić.

Masno tkivo je aktivan imunoenokrinološki sustav koji komuni-

cira s drugim biološkim sustavima kroz ekspresiju biokemijskih i genskih biljega vezanih uz imunološki procese i hormonsko djelovanje, lipidni status i neuroendokrinu funkciju. Poznavanjem genskih i biokemijskih biljega koristeći genomiku i proteomiku mogu se pružiti dodatne informacije za procjenu rizika za pretilost, što ukazuje na potrebu za personaliziranim preporukama o ponašanju i načinu života radi sprečavanja kroničnih poremećaja. Primjena osobnih genetičkih informacija za predviđanje podložnosti bolesti i usmjeravanje proaktivne zdravstvene skrbi može preobraziti cijeli zdravstveni sustav.

Premda je prepoznata važnost genomike u razvoju pretilosti, uloga pojedinačnih gena i njihovih međusobnih interakcija uz varijabilne okolišne čimbenike nije sasvim jasna. Ključni izazovi u istraživanju i primijenjenoj genomici očekuju se sekvenciranjem cijelog genoma za praktičnu primjenu, što će

dovesti do inovativne personalizirane dijagnostike i terapije kojom će se unaprijediti zdravstvena skrb i smanjiti troškovi na razini europske zajednice, zaključila je prof. dr. sc. Sertić.

Najbolji primjer personaliziranog liječenja – liječenje imunostava

Brz razvoj novih tehnologija, bolje poznavanje molekularnih mehanizama bolesti, ljudskog genoma i genske podloge pojedinih bolesti te relativna neučinkovitost dosadašnjeg načina liječenja, glavni su razlozi za nov pristup liječenju i razvoju personalizirane medicine, uvodno je naglasila prof. dr. sc. Sabina Rabatić. Većina novih bioloških lijekova bazirana je na novim spoznajama o funkcioniranju imunostava, a najbolji primjeri personaliziranog liječenja postignuti su u liječenju poremećaja imunostava, posebno tumora.

U izlaganju su prikazani drugi jednako značajni primjeri iz područja kliničke imunologije u kojima se pristup personaliziranog liječenja pokazao nužnim. To su astma i reumatoidni artritis. Obje bolesti imaju visok stupanj heterogeničnosti koja pruža velik broj opcija za terapiju. Dosadašnja terapija nije bila učinkovita, no brojni biološki lijekovi i male molekule već su u primjeni. Istaknuta je važnost za razvoj i primjenu biomarkera, kao i potreba za boljom suradnjom znanosti, industrije i regulatornih tijela koja bi omogućila brži razvoj novih biomarkera i novih bioloških lijekova. Na primjeru psihoneuroimunologije prof. dr. sc. Rabatić ukazala je kako je izučavanje interakcija živčanog, endokrinog i imunološkog sistema temelj poznavanja zdravlja i bolesti i predstavlja znanstvenu bazu za razvoj personalizirane medicine.

Usložnjavanje procesa odlučivanja u farmakoterapiji

Lijekovi se propisuju i doziraju na temelju prosječnih doza određenih kliničkim ispitivanjima na populaci-

ji pacijenata i zdravih dobrovoljaca. Mnogi čimbenici utječu na farmakokinetike i farmakodinamske parametre. Kliničari su svjesni toga pa usklađuju doze lijekova na temelju pokazatelja jetrenih i bubrežnih disfunkcija, mjerenja koncentracija lijekova u tkivima, naglasio je u svojem predavanju prof. dr. sc. Josip Čulig. Unatoč različitim poznatim činjenicama o genskom polimorfizmu, ipak je vodeći princip „pokušaja i pogreške“ u odabiru farmakoterapije. No porastom broja kroničnih bolesnika s komorbiditetima i potrebnom polifarmacijom, proces odlučivanja u farmakoterapiji se usložnjava, osobito s aspekta prevencije nuspojava koje su češće s politerapijom. Sustav prijavljivanja nuspojava na lijekove, unatoč brojnim podacima, zbog značajnih interindividualnih razlika među pacijentima praktično je neučinkovit u svakodnevnoj praksi. U postgenomskoj eri odabir pravog lijeka u pravoj dozi odredit će se nakon farmakogenetskog testiranja kojem će se podvrgnuti svaki pacijent. S obzirom da se farmakogenetske analize rade samo jednom, odnos koristi i isplativosti ne bi trebao biti upitan, zaključio je prof. dr. sc. Čulig.

Radiologija budućnosti

Radiologija budućnosti temeljit će se na prediktivnoj dijagnostici i prevenciji, a prediktivni slikovni biomarkeri omogućuju stratifikaciju rizika za razvoj bolesti, naglasio je prof. dr. sc. Boris Brkljačić. *Imaging* za predikciju bolesti provodit će se na zdravim ljudima, za što su nužne populacijski utemeljene studije. Sljedeće područje je dijagnoza tumora u ranom studiju te monitoring liječenja na temelju molekularnog i funkcionalnog *imaginga*, dok teranostika razvija ciljano liječenje pod nadzorom slikovnih metoda (tj. *image-guided drug delivery*).

Brz razvoj radiogenomike temeljen je na hipotezi da napredna slikovna analiza s postojećim tehnologijama pruža brojne informacije koje se još ne koriste te da se

genomički i proteinički obrasci mogu izraziti makroskopski slikovno vidljivim osobinama. Radiogenomika stvara vezu između molekularne dijagnostike i *imaginga* s obzirom na značaj kvantitativnih morfoloških parametara kao odraza genetskih svojstava nekih neoplazmi koji ukazuju na podlogu biološkog ponašanja tumora. Kad se radiogenomika šire etablira, *imaging* će biti integralni dio personalizirane medicine u obradi pacijenata u kontekstu stratificiranog ili individualiziranog pristupa. Slikovni biomarkeri imaju značajnu ulogu u otkrivanju u liječenju važnih bolesti i ključnu ulogu u razvoju novih lijekova, ali postoje zapreke i ograničenja: trebaju biti tehnički validirani, robusni i reproducibilni, njihova akvizicija standardizirana, uz kontrolu kvalitete. Reproducibilnost mnogih slikovnih biomarkera predloženih za kliničku uporabu nije utvrđena, što zahtijeva uključenost akademskih institucija, industrije i regulatornih tijela. Isto tako, slikovni biomarkeri trebaju biti klinički validirani, proučeni u studijama s velikim kohortama, pa je nužno njihovo proučavanje u kliničkim istraživanjima i procedura odobravanja lijekova. Slikovni biomarkeri (SB) zasad nisu uključeni u europske biobanke. Programi za ekstrakcije novih informacija iz SB podataka integriranih u biobanke su nužni. Regulatorni procesi za slikovne biomarkere su kompleksni jer nisu obuhvaćeni CE znakom i ne potpadaju pod *EMA drug approval regulation*, niti su pokriveni *EC Directive on in-vitro devices* koja se razvija. Za razvoj radiogenomike potrebna je standardizacija akvizicija pri *imagingu* kako bi se kvantitativne slikovne osobine mogle automatski ekstrahirati iz definiranog područja i korelirati njihov odnos s genskom ekspresijom i ishodom liječenja. Prema tome, nužne su goleme informatičke baze podataka, zaključio je prof. dr. sc. Brkljačić.

prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.,
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske