



Czy warto inwestować w medycynę personalizowaną?

Elżbieta Nowakowska, Jana Metelska, Arleta Matschay,
Kinga Burda, Anna Czubak, Krzysztof Kus

Katedra i Zakład Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej,
Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego,
Poznań

Is investment in personalized medicine worthwhile?

Summary

Since the dawn of the 21st century, pharmacology has become a field increasingly closely related to the development of a new science – genomics. Due to increasingly smaller efficacy of using “conventional” therapies, the world of science is starting to seek drugs dedicated to patients with a specific genotype. The possibility of finding the genetic background of diseases largely incurable to this date, such as cancers, diabetes or depression, will allow for “targeted therapy”, improving thereby therapy efficacy by adjusting optimum treatment agents to the individual genetic profile of a specific patient. With propagation of this new type of medicine – personalized medicine, the approach to therapy and the attitude of the patient himself are changing, as the patient seeing efficacy of his therapy is more willing to closely cooperate with the managing physician. Considerations discussed therein allow for a conclusion that further pharmacogenetic research is necessary not only to improve therapy efficacy, but also to seek possibilities of reasonable cost savings in medicine.

Key words:

personalized medicine, pharmacogenomics, targeted therapy.

Adres do korespondencji

Elżbieta Nowakowska,
Katedra i Zakład
Farmakoeconomiki
i Farmacji Społecznej,
Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego,
ul. Dąbrowskiego 79,
60-529 Poznań.

Zdaniem wielu lekarzy znaczna liczba stosowanych na rynku leków działa tylko na połowę pacjentów, którzy je stosują. Stąd terapia nie tylko nie przynosi zamierzonych skutków terapeutycznych, lecz również generuje objawy niepożądane, które do-

datkowo zwiększają koszty leczenia choroby. Na podstawie badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, że objawy uboczne stosowanych leków występowały u około 6,7% hospitalizowanych chorych i powodowały tylko w USA około 100 tys. zgonów rocznie (1). Stwierdzono również, że przyczyną objawów ubocznych mogą być czynniki genetyczne, a koszty leczenia tych objawów oceniono w USA na 100 mld USD rocznie (1).

Współczesna medycyna poszukuje zatem nowych leków, nowych technologii medycznych uwzględniających różnice farmakogenetyczne, których stosowanie stwarza największe prawdopodobieństwo odniesienia korzyści terapeutycznych i najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji niepożądanych. Pamiętać należy, że dla skuteczności terapeutycznej istotne znaczenie mają indywidualne reakcje na leki uwarunkowane genetycznie. Warto zauważyć, że całkowite koszty wykonywanych badań genetycznych w ostatnich latach znacząco maleją. Można spodziewać się, że w miejscu dzisiejszej terapii objawowo-przyczynowej pojawi się możliwość wykonania profili genetycznych, ukierunkowanych na „osobiste” mapy genetyczne znane również pod nazwą „genomiki na żądanie”. Oferujące je firmy korzystają z popularności badań, w których można ustalić powiązania pomiędzy specyficznymi kombinacjami genów a skłonnościami do określonych schorzeń.

U człowieka w trakcie całego życia ulega ekspresji około 30 tysięcy genów (2). Niekiedy dochodzi do nieprawidłowej ekspresji genów ze względu na wrodzony defekt genetyczny, bądź nabyty w wyniku ekspozycji na czynniki chemiczne lub fizyczne. Może to doprowadzić do rozwoju chorób takich jak nowotwory lub schorzenia układu krążenia (2). Na podstawie uzyskanych w tym zakresie wyników badań wskazuje się na istotne znaczenie czynników genetycznych w etiopatogenezie takich schorzeń jak schizofrenia, depresja, astma, choroba Alzheimera, nadciśnienie tętnicze, osteoporoza, cukrzyca, czy zespół nerczycowy. Jednocześnie stwierdzono, że skuteczność terapii w tych schorzeniach jest daleka od optymalnej. Biorąc pod uwagę wysokie koszty leczenia tych chorób i poważne konsekwencje objawów ubocznych leków idea indywidualnej farmakoterapii w ramach tzw. medycyny personalizowanej (ang. *Personalized Medicine*) jest wielce obiecująca (3). Uwzględniając bowiem indywidualny profil genetyczny pacjenta będzie można skutecznie i bezpiecznie leczyć określając np. optymalną dawkę środków przeciwnowotworowych, a tym samym zapobiegając wewnętrznym krwotokom wywołanym ewentualnym przedawkowaniem leków (np. warfaryna).

Stwierdzono, że istnieją międzyosobnicze różnice w zakresie transportu leku do jego miejsca działania, wskutek czego może znacząco się zmienić skuteczność preparatu i mogą nasilić się działania niepożądane. Wspomniane różnice mogą być wynikiem odmienności działania zastosowanego leku na docelowy narząd, odpowiedź organizmu na schorzenie lub stosowanie innych preparatów. W medycynie personalizowanej opartej na indywidualizowanym podejściu do pacjenta konieczne jest postawienie precyzyjnej diagnozy i rokowań dla chorego, a następnie ustalenie odpowiednio dobranego schematu terapeutycznego i zintensyfikowanego, persona-

lizowanego leczenia. Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii uzupełnione wiedzą o indywidualnej reakcji chorego na leczenie (odpowiedź na lek) determinują sukces terapeutyczny. Odpowiedź na lek (ewentualnie ich zróżnicowanie) opiera się na analizie genotypu i fenotypu środowiskowego, rozwijającego się z genów tzn. indywidualna odpowiedź na lek zależy od złożonych interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi a genetycznymi, pojedynczo lub w kombinacjach i w konsekwencji musi doprowadzić do wyboru właściwego leku oraz uniknięcia działań niepożądanych. Weinshilboum i Wang na podstawie przeprowadzonych badań rodzinnych w zakresie oceny fenotypowej różnej odpowiedzi na lek u bliźniąt lub trojaczków w 2004 r. stwierdzili, że część odpowiedzi na lek może być determinowana genetycznie (4). Udowodniony również został wpływ elementów środowiskowych, tj. ogólny stan chorego, dieta, uzależnienia (nikotyna, alkohol), zanieczyszczenie środowiska oraz czynników genetycznych, tzn. pojedynczy gen, kilka genów na biotransformację leku w organizmie (5).

Zróżnicowanie genetyczne w populacji jest wynikiem występowania różnych form allelicznych określonego genotypu. Występowanie większej liczby genotypów w określonej populacji, z dość dużą częstością (powyżej 1%), jednak bez cech mutacji określa się pojęciem polimorfizm. Polimorfizm genetyczny dotyczy zmienności indywidualnych cech szczególnie w obszarze metabolizmu leków w organizmie różnych chorych. U pacjentów ze spowolnionym metabolizmem leków może mieć miejsce nadmierna kumulacja substancji leczniczej w organizmie i w konsekwencji znaczne przekroczenie stężenia terapeutycznego, natomiast u pacjentów z nasilonym metabolizmem może dochodzić do braku działania zastosowanych preparatów. Indywidualne różnice w reakcji na lek mogą zależeć nie tylko od jego metabolizmu i uczestniczących w tym procesie enzymów, lecz również od miejsca działania substancji leczniczej w organizmie, tj. receptorów, transporterów oraz białek biorących udział w procesie transmisji sygnału w komórce, co może być zdeterminowane genetycznie. Większość cech farmakogenetycznych ma charakter wielogenowy i dlatego dąży się do identyfikacji wszystkich ważnych genów i polimorfizmów, mających wpływ na różnorodność odpowiedzi na lek. Z uwagi na niezmiennosc w czasie życia osobniczego sekwencji DNA, genotypowanie przeprowadza się jednorazowo, ale stosunkowo rzadko dokonuje się oceny genotypów na rzecz indywidualnej opieki nad pacjentami. Szlaki zaangażowane w odpowiedź na lek często są znane lub częściowo poznane i dlatego badania farmakogenetyczne mogą wskazywać geny kandydujące, które zidentyfikują polimorfizmy genetyczne stanowiące przyczynę zarówno terapeutycznych odpowiedzi na lek, jak i niepożądanych reakcji. Istnieje kilka baz danych, które gromadzą informacje o polimorfizmach i mutacjach ludzkich genów np. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) – zawiera dane fenotypowe i genotypowe (6). W badaniach genów kandydujących dokonuje się wyboru polimorfizmów, które związane są z fenotypem odpowiedzi na lek. Pierwszą kategorią polimorfizmów są te, które same z siebie nie powodują zmiany funkcji białka ulegającego ekspresji (np. enzymu, który metabolizuje lek lub

receptora dla substancji czynnej). Tego typu polimorfizmy mogą stanowić biomarkery fenotypu odpowiedzi na lek, jednak nie są najlepszymi biomarkerami z uwagi na ich związek z polimorfizmem przyczynowym, będącym drugim typem polimorfizmu. Odmiany allelowe genów kodujących enzymy metabolizujące leki, transportery leków oraz receptory mogą być odpowiedzialne za poważne różnice w aktywności farmakologicznej. Polimorfizmy dotyczące enzymów odpowiedzialnych za losy leków mogą powodować znaczne zmiany ilości preparatu lub jego aktywnego metabolitu dostarczanych do farmakologicznego miejsca uchwytu. Merkaptopuryna (jako lek przeciwbiałaczkowy) jest aktywnym metabolitem leku immunosupresyjnego azatiopryny i zostaje ona inaktywowana przez S-metylotransferazę tiopurynową. Jednak genetyczne polimorfizmy tego enzymu prowadzą do zmian w inaktywacji merkaptopuryny i do znacznych różnic międzyosobniczych w zakresie toksyczności i odpowiedzi terapeutycznej (5).

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że u homozygot względem alleli kodujących nieaktywną TPMT (od 0,3 do 1% pacjentów) może wystąpić ciężka pancytopenia podczas stosowania terapeutycznych dawek merkaptopuryny lub azatiopryny, a u heterozygot obserwowana jest zwiększona supresja szpiku kostnego. Występowanie toksyczności wobec szpiku kostnego u heterozygot spowodowało, że zostały ustalone standardowe dawki tych leków, które są zbyt niskie dla pacjentów homozygotycznych pod względem alleli TPMT o prawidłowej funkcji katalitycznej. Genotyp polimorfizmów TPMT jest w pełni zgodny z fenotypem, co daje w konsekwencji podstawy do genotypowania pacjentów i jednocześnie daje możliwość zastosowania bezpiecznej i bardziej skutecznej terapii tymi lekami. Stwierdzono także, że aktywność izoformy CYP2D6 w populacji jest polimorficznie zmienna, a u 8-10% osobników rasy białej występuje deficyt tego enzymu. CYP2D6 jest głównym enzymem szlaku metabolizmu różnych leków, m.in. selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (np. fluoksetyna i paroksetyna), trójpierścieniowych preparatów przeciwdepresyjnych (np. nortryptylina, dezimipramina, imipramina i klomipramina), niektórych opioidów (np. kodeina i dekstrometorfan). Efekt analgetyczny kodeiny zależy od jej metabolizmu do morfiny przez CYP2D6, zatem u pacjentów z wolnym metabolizmem jest on słaby. Metabolizm trójpierścieniowych preparatów przeciwdepresyjnych w dużym stopniu zależy również od CYP2D6, dlatego u pacjentów z nadmiarem enzymu lek będzie szybciej usuwany z organizmu, a u osób z jego niedoborem wolniej. Chorzy z fenotypem wolno metabolizującym są szczególnie narażeni na działania niepożądane i toksyczne. Ryzyko zahamowania metabolizmu tych leków zwiększa się po łącznym podaniu z niektórymi lekami neuroleptycznymi i inhibitorami wychwyty serotoniny. Stwierdzono, że metabolizm niektórych leków przeciwlękowych, np. diazepamu częściowo związany jest z polimorfizmem oksydacji mefenytoiny, natomiast metabolizm nitrazepamu i klonazepam, które ulegają procesowi redukcji do odpowiednich pochodnych aminowych, związany jest z acetylacją przez polimorficzną N-acetylotransferazę (5). Uzasadnieniem dla przeprowadzania fenotypowania i genotypowania w grupie pa-

pacjentów leczonych psychiatrycznie jest konieczność ustalania indywidualnej dawki terapeutycznej w tej grupie chorych. Na podstawie analizy wariacji genetycznych ludzkiego enzymu P-450 dowodzi się, że stosując medycynę personalizowaną można by zredukować efekty uboczne leczenia u 10-20% chorych (7).

W przypadku CYP2D9, który katalizuje główny szlak metabolizmu warfaryny i fenytoiny, pewne odmiany allelowe CYP2D9 pozbawione są funkcji katalitycznej, dlatego dawki warfaryny oraz fenytoiny u takich pacjentów muszą być znacznie zredukowane. Rozpoczęcie terapii standardową dawką warfaryny u chorych z niedoborem CYP2D9 może powodować ryzyko powikłań krwotocznych.

Ponadto stwierdzono, że inhibitor pompy protonowej – omeprazol – jest metabolizowany prawie całkowicie przez CYP2C19, a polimorfizmy tej izoformy determinują szybkość eliminacji omeprazolu. Zalecane dawki leku w terapii u pacjentów homozygotycznych pod względem polimorfizmu, który powoduje zwiększenie szybkości eliminacji, a tym samym stężenia leku są zbyt niskie, żeby spowodować hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego, natomiast w przypadku homozygot – takie same dawki preparatu powodują blokowanie wydzielania kwasu, a zatem stwierdzono, że skuteczność omeprazolu w eradykacji *Helicobacter pylori* jest znacznie zmniejszona w fenotypie osób szybciej metabolizujących.

Odpowiedź narządów docelowych po podanych lekach może być uwarunkowana polimorfizmem genetycznym. Niektóre leki antyarytmiczne, które powodują wydłużenie repolaryzacji (chinidyna i sotalol) mogą doprowadzić u niektórych pacjentów do wydłużenia repolaryzacji i tym samym indukować polimorficzną tachykardię komorową. W badaniach dowodzi się, że odmiany allelowe genów kodujących kanały jonowe są związane z wydłużeniem repolaryzacji, a chorzy z takim polimorfizmem podczas leczenia tymi preparatami są narażeni na wystąpienie zmian w postaci arytmii (5).

Zmieniona odpowiedź na lek została powiązana z odmianami allelowymi genów kodujących molekularne miejsca uchwytu leków lub główne białka układów patofizjologicznych, na które wpływa substancja czynna. Prowadzone badania związane z genomem dają szansę odkrycia nowych miejsc uchwytu działania leków, w konsekwencji nowych preparatów, a genetyczne różnorodności osobnicze umożliwiają podanie specyficznych genotypowo substancji czynnych i indywidualnie sprecyzowanie schematów dawkowania.

Przewidywania dotyczące całego genomu z wykorzystaniem technologii *microarray* mogą doprowadzić do identyfikacji genów, których ekspresja ma wpływ różnicujący na procesy zapalne. Związek chemiczny może być określony jako powodujący ekspresję tego genu, a następnie służyć za punkt wyjścia dla syntezy leków przeciwpalnych. Przykładem tej zasady jest m.in. identyfikacja leków przeciwbiałaczkowych (8) i przeciwgrzybiczych (9).

Zatem farmakogenetyka na poczet medycyny personalizowanej może określić podgrupy pacjentów, którzy będą wykazywali bardzo duże lub bardzo małe prawdopodobieństwo odpowiedzi na lek. To pozwoli testować leki na wybranej popula-

cji, która wykazuje większe prawdopodobieństwo odpowiedzi z minimalizacją prawdopodobieństwa działań niepożądanych u pacjentów, którzy nie odnieśli korzyści, a także bardziej precyzyjnie definiować parametry odpowiedzi w podgrupie o większym prawdopodobieństwie korzyści.

Podobną rolę w rozwoju leków charakteryzuje się farmakogenomika, gdyż pozwala na identyfikację, który podtyp genetyczny pacjentów jest obciążony największym ryzykiem poważnych działań niepożądanych leków oraz unikanie testowania preparatów w takich grupach chorych (10).

Terapia celowana jest coraz częściej wykorzystywana w onkologii w celu zróżnicowania postaci nowotworów, które histopatologicznie nie różnią się od siebie. „Onkogenomika” stanowi narzędzie diagnostyczne, które pozwala nie tylko na ilościową ocenę zapadalności na raka, lecz również daje możliwość przewidzieć odpowiedź pacjenta na zastosowane leczenie (11). Biorąc pod uwagę niezmiernie wysokie koszty chorób nowotworowych, terapia personalizowana daje możliwość na ich zredukowanie.

Wykorzystanie osiągnięć farmakogenetyki umożliwiło wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych leków, których mechanizm działania opiera się na różnicach farmakogenetycznych. Do tej grupy leków należą między innymi Gleevec (imatinib), Herceptyna (trastuzumab) czy Mabthera (rytuksymab).

Imatinib jest przykładem wykorzystania osiągnięć biologii molekularnej w terapii onkologicznej. Stosowany jest w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML). Charakterystyczną cechą stwierdzoną u 95% pacjentów chorujących na tę chorobę jest obecność chromosomu Filadelfia (Ph) powstającego z przeniesienia onkogenu Abelsona (*ABL*) z chromosomu 9 na chromosom 22 w ściśle określone miejsce złamań (*BCR*) tworząc nowy, patologiczny gen *BCR-ABL*. Ten gen koduje białko, które wykazuje nieprawidłową, zwiększoną aktywność kinezy tyrozynowej odpowiedzialnej za niekontrolowaną proliferację oraz hamowanie procesu apoptozy zmutowanych komórek krwiotwórczych CML. Imatinib konkurencyjnie blokując miejsce wiązania ATP kinaz tyrozynowych (w tym kodowanej przez *BCR-ABL*) hamuje przekazywanie sygnałów prowadzących do powstawania, rozwoju i podziału komórek nowotworowych.

Trastuzumab jest lekiem wykorzystywanym w leczeniu raka sutka i beta komórkowego chłoniaka nieziarniczego, jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym swoiście przeciwko receptorowi HER2 (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). Białko HER2 jest kodowane przez gen *ERBB2*. Rytuksymab jest również przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, który znajduje zastosowanie w terapii chłoniaków nieziarniczych (NHL) oraz reumatoidalnym zapaleniu stawów. Wprowadzenie trastuzumabu do leczenia umożliwiło skuteczną, celowaną terapię chorych, u których dotychczas stosowane leki wykazywały brak skuteczności terapeutycznej.

Farmakogenomika powinna być integralną częścią procesu podejmowania szeroko pojętej decyzji terapeutycznej. Po pierwsze, posługiwanie się markerami gene-

tycznymi pozwala przewidzieć indywidualną odpowiedź pacjenta na terapię. Po drugie, genomika umożliwi obniżenie toksyczności terapii poprzez skrócenie czasu trwania leczenia oraz identyfikację grup pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia u nich ewentualnych komplikacji. I wreszcie, wykorzystanie genomiki do analizy ekspresji genów w chorej tkance pozwoli na określenie agresywności choroby (np. nowotworowej), jak również najskuteczniejszej, indywidualnej metody leczenia.

Należy zwrócić uwagę, że rozpowszechnienie medycyny personalizowanej wymaga zmiany organizacji służby zdrowia. Indywidualne podejście do leczenia stwarza możliwość bardziej skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii, ale jednocześnie wiąże się z większą odpowiedzialnością. Praktyczne zastosowanie medycyny ukierunkowanej na konkretnego pacjenta wymaga znajomości genetyki, możliwości terapeutycznych, przebiegu choroby i samego pacjenta.

Podsumowując można stwierdzić, że dysponując takim narzędziem należy wdrożyć innowacyjne programy badawcze, mające na celu syntezę cząsteczek leków przeznaczonych dla konkretnych pacjentów. Posługując się charakterystyką genotypową pacjentów niewrażliwych, firmy farmaceutyczne mogą opracować nowe strategie postępowania wobec chorych nie reagujących na daną terapię, idące w kierunku poszukiwania skutecznego postępowania profilaktycznego i terapeutycznego.

Literatura

1. Ingelman-Sundberg M., (2001), *J. Intern. Med.*, 250, 186-200.
2. Barchnicka A., *Medycyna spersonalizowana – nowa era w badaniach leków*, (luty 2009), <http://www.gcpl.org.pl/index/archiwum/268,medycyna,spersonalizowana,nowa.html>.
3. Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N., (1998), *JAMA*, 279, 1200-1205.
4. Weinshilboum R., Wang L., (2004), *Nat. Rev. Drug Discov.*, 3, 739-748.
5. Relling M. V., Giacomini K. M., (2007), *Farmakogenetyka*, Eds. Brunton L. L., Lazo J. S., Parker K. L., *Farmakologia Goodmana & Gilmana* (edycja polska), Lublin, 2007, 95-118.
6. www.pharmgkb.org
7. Miller M. C., et al., (2001), *Toxicol. Lett.*, 120, 269-280.
8. Stegmaier K., Ross K. N., Colavito S. A., et al., (2004), *Nat. Genet.*, 36, 257-263.
9. Parsons A. B., Brost R. L., Ding H., et al., (2004), *Nat. Biotechnol.*, 22, 62-69.
10. Lesko L. J., Woodcock J., (2004), *Nat. Rev. Drug Discov.*, 3, 763-769.
11. Shulzhenko N., Morgun A., Rampim G. F., (2001), *Hum. Immunol.*, 62 (4), 342-347.