

Máme nebo nemáme mluvit o personalizované medicíně?

Každý lékař se neustále pohybuje mezi dvěma pohledy na pacienta – je potřeba mít dostatečné znalosti o doporučených postupech, nejlépe podložených studii typu Evidence Based Medicine (EBM) a používat je, na druhé straně každý pacient je osobitě individuální, s rozdílnými tělesnými i duševními vlastnostmi. Snaha o individuální přístup ke každému pacientovi se pak zmítá mezi nezbytností dodržet doporučené postupy a zásady EBM a skutečností, že tatáž choroba se u každého projeví poněkud jinak, každý ji jinak snáší, každý má (přínejmenším částečně) individuální prognózu a každý jinak reaguje na léčbu. Není to nic nového a odpůrci moderního pojmu „personalizované medicíny“ správně uvádějí, že dobrá medicína nikdy nebyla nic jiného než „personalizovaná“. Vycházela však v historii většinou z empirických znalostí, kvality dobrého lékaře a jeho detailních znalostí pacienta. Nostalgické vzpomínky na to, že dříve praktický lékař znal pacienta mnohdy doslova od jeho narození, včetně detailní osobní i rodinné anamnézy, životních a stravovacích zvyklostí, komorbidit a mnoha dalších faktorů – a to vše mu mnohdy umožňovalo aplikovat skutečně personalizovanou medicínu, jsou už jen idealizovanou vzpomínkou, která nemá naděje na restituci. Pokrok medicíny se ale samozřejmě také pohybuje po spirále; přínejmenším možnosti, které pokrok skýtá, usnadňují postavit individuální přístup na novou – jak jinak než na genetice založenou – bázi.

V tomto čísle Klinické biochemie a metabolismu [1] a v čísle předchozím [2, 3] se objevily články, navazující na Symposium klinické biochemie FONS v roce 2008, věnované personalizované medicíně, především farmakogenetice kumarinových antikoagulantů a statinů. Zvláště terapie warfarinem je v souvislosti s personalizovanou medicínou skloňována dlouho a často. Určitě na tom má podíl i opatrné, ale přece jen existující stanovisko americké FDA, aby warfarinové přípravky byly v příbalovém letáku doplněny informací o možnosti genetického testování reakce na léčbu a ordinujícím lékařům doporučující, aby zvažili možnosti, které takové testování nabízí. Je poměrně dobře popsáno, které polymorfismy a genové variace se na metabolismu warfarinu zásadním způsobem podílejí a které se podílejí na jeho cílovém efektu. Je však zřejmé, že je to jen výsek ze všech geneticky podmíněných vlivů. A ještě menší výsek ze všech faktorů, které ovlivní konečný antikoagulační efekt – klinický stav nemocného, další choroby, kterými trpí, vliv ostatní medicíny a mnoha dalších. Oba články, ale ani ostatní ve světové literatuře, proto nemohou vyznět jinak, než vyznívají – prozatím jde jistě o zajímavou a perspektivní novinku, ale asi není právě nyní vhodný čas na uvedení do rutinní klinické praxe.

Ale warfarin nebo statiny samozřejmě nejsou úhelnými kameny diskusí o personalizované medicíně.

I letmý pohled do odborné literatury nabídne mnohem širší a z určitých pohledů závažnější oblasti – včasný záchyt vzniku či rozvoje nádorů pomocí záchytu změn v cirkulující DNA v plazmě pacienta [4], ale především hledání podkladů nebo moderních „biomarkerů“ predikce individuální reakce na terapii malignity. To je dnes zřejmý hlavní hnací motor toho, co bývá nazýváno personalizovaná medicína. Lze nalézt data, predikující individuální reakci pacientů na radioterapii, např. karcinomu žaludku [5], daleko více je však prací, které sledují možnost predikovat reakci na chemoterapii [6, 7, 8, 9, 10]. To se zdá být v současné době také nejblíže klinické praxi, přesněji řečeno v určitých oblastech již občas v praxi realizované. I v České republice je preskripce některých typů pokročilejší biologické léčby tumorů kolorekta vázána na individualizaci – monoklonální protilátky proti EGFR (Endothelial Growth Factor Receptor) mohou být podávány pouze pacientům s expresí EGFR a novější dokonce jen těm, kteří mají wild-type *K-ras* onkogenu. Důvody jsou dvojí: jednak je tato léčba velmi nákladná (řádově minimálně v šestimístných číslech pro každého pacienta), ale především pouze pacienti, kteří nemají mutaci v *K-ras* onkogenu mají naděje, že budou z této „biologické“ léčby profitovat. A není to jen otázka financí – podávat tyto léky pacientům, u kterých je minimální naděje, že mohou pomoci, je ve skutečnosti tragickou ztrátou času, ve kterém již mohla být nasazena léčba jiná, pro takového pacienta vhodnější. Podobně lze již posunout dobu, kdy jsme stanovovali přítomnost či nepřítomnost estrogenových a progesteronových receptorů v nádorové tkáni prsu, abychom mohli pomoci vybrat pacientky vhodné či nevhodné k léčbě modulatory estrogenních receptorů (obvykle tamoxifinem). Dnes již lze jít dále a testovat, zda (a opět podle analýzy DNA, tentokrát sledováním epigenetických změn) bude tamoxifen dostatečně účinný. Tamoxifen ke svému účinku potřebuje represí ERBB2 a některé typy ca prsu mohou získat rezistenci k tamoxifenu amplifikací lokusu HER2 nebo deregulací kontrolních mechanismů [11]. Jen individuálním vyšetřením se můžeme dobrat jednoho z mnoha potřebných kroků k tomu, abychom pomohli nasadit co nejúčinnější terapii právě pro tuto určitou pacientku. Poznatků přibývá lavinovitě, každé pootevření jedněch dveří poznání nabízí pohled do místnosti s mnoha dalšími dveřmi, které bude potřeba otevřít.

Snaha o individualizaci medicínského, většinou pak léčebného přístupu je však mnohem širší než – samozřejmě velmi důležitá – individualizace terapie malignit. I oba zmíněné články o personalizaci terapie warfarinem však docházejí prozatím k rozporuplným názorům. Zdá se, že než najdeme všechny faktory a vlivy v personalizaci terapie warfarinem, bude třeba hledat individualizaci pro léčbu jinými léky zasahujícími do koagulačních procesů. Ostatně clopidogrel je

z tohoto hlediska prozkoumán poměrně dobře, a to jak z pohledu potřebné enzymové výbavy k tomu, aby byl přeměněn na aktivní metabolit (CYP3A4 a další), tak z hlediska efektu léčby (např. ABCB1 3435TT genotyp a další) jsou popisovány často [12]. Rozsah možností, které personalizovaná medicína může poskytnout, je prakticky nekonečný – individualizace dávky L-thyroxinu [13], ovlivnění vývoje roztroušené sklerózy podáváním glukokortikoidů podle haplotypu jejich receptoru [14], léčba hypertenze [15], ovlivnění chronického selhání ledvin [16], reakce na antidepresiva [17] a mnohé další. Velmi zajímavou oblastí s přesahem do téměř celé klinické medicíny bude v tomto smyslu epigenetika [18].

To hlavní, co nás v personalizované medicíně čeká, lze schematicky dělit do tří oblastí [19]:

- Postupně převést záplavu vědeckých poznatků a teoretických studií do klinických aplikací. K tomu v některých oblastech nechybí mnoho, někde jsou doporučení již zpracována.
- Propojit laboratoře molekulárně biologických metod s epidemiologi, internisty, psychiatry, onkology, dalšími kliniky a genetiky, ale také organizátory a plátcí zdravotní péče.
- Zvýšit rozhodujícím způsobem úroveň znalostí (u lékařů, analytiků, ale už i u studentů medicíny a ostatních zainteresovaných oborů) o smyslu pojmu personalizovaná medicína a znalostí o možnostech (ale i limitech), které má a poskytuje. Zatím je distribuce nových poznatků v této oblasti nedostatečná [20].

Je skutečností, že ani personalizovaná medicína nezmění základní klinickou praxi medicíny (léčit správného pacienta ve správný čas a správným způsobem), může ale výrazně přispět k jejímu zlepšení [21].

Literatura

1. **Matýšková, M., Čech, Z.** Warfarin a farmakogenetika. *Klin. Biochem. Metab.*, 2009, 17, č. 4, s. 215–219.
2. **Šlechtová, J., Hajšmanová, Z.** Farmakogenetika a farmakokinetika warfarinu. *Klin. Biochem. Metab.*, 2009, 17, č. 3, s. 125–128.
3. **Hubáček, J. A., Adámková, V., Hirschfeldová, K. et al.** Farmakogenetika léčby statiny – můžeme připravit pacientům „terapii na míru“? *Klin. Biochem. Metab.*, 2009, 17, 3, s. 129 až 133.
4. **Kristensen, L. S., Hansen, L. L.** PCR-Based Methods for Detecting Single-Locus DNA Methylation Biomarkers in Cancer Diagnostics, Prognostics, and Response to Treatment. *Clin. Chem.*, 2009, 55, 8, p. 1471–1483.
5. **Sirak, I., Petera, J., Halova, J. et al.** Epidermal Growth Factor Receptor as a Predictor of Tumor Response to Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Gastric Carcinoma. *Strahlenther. Onkol.*, 2008, 184, 11, p. 592–597.
6. **Pavlovic, S.** TPMT gene polymorphisms: On the doorstep of personalized medicine. *Indian J. Med. Res.*, 2009, 129, 5, p. 478–480.

7. **Rosell, R., Moran, T., Queral, C. et al.** Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 10, p. 958–967.
8. **Gazdar, A. F.** Personalized Medicine and Inhibition of EGFR Signaling in Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 10, p. 1018–1020.
9. **Higgins, M. J., Rae, J. M., Flockhart, D. A. et al.** Pharmacogenetics of Tamoxifen: Who Should Undergo CYP2D6 Genetic Testing? *J. Nat. Comprehens. Cancer Netw.*, 2009, 7, 2, p. 203–213.
10. **Snizek, Ch. L. H., O’Kane, D. J., Algeciras-Schimmich, A.** Pharmacogenetics of Solid Tumors: Directed Therapy in Breast, Lung, and Colorectal Cancer. *J. Molec. Diagn.*, 2009, 11, 5, p. 381–389.
11. **Chergui, F., Chrétien, A.-S., Bouali, S. et al.** Validation of a Phosphoprotein Array Assay for Characterization of Human Tyrosine Kinase Receptor Downstream Signaling in Breast Cancer. *Clin. Chem.*, 2009, 55, 7, p. 1327–1336.
12. **Verstuyf, C., Soímon, T., Kim, R. B.** Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? *Eur. Heart J.*, 2009, 30, 16, p. 1943–1963.
13. **Kim, B. W., Bianco, A. C.** For Some, L-Thyroxine Replacement Might Not Be Enough: A Genetic Rationale. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 5, p. 1521–1523.
14. **van Winsen, L. M. L., Manenschijn, L., van Rossum, E. F. C. et al.** A Glucocorticoid Receptor Gene Haplotype (Tthll1/ER22/23EK/9/) Is Associated with a More Aggressive Disease Course in Multiple Sclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 6, p. 2110–2114.
15. **Arnett, D. K., Claas, S. A., Lynch, A. I.** Has pharmacogenetics brought us closer to „personalized medicine“ for initial drug treatment of hypertension? *Curr. Opin. Cardiol.*, 2009, 24, 4, p. 333–339.
16. **Luttrupp, K., Lindholm, B., Carrero, J. J. et al.** Genetics/Genomics in Chronic Kidney Disease – Towards Personalized Medicine? *Semin. Dial.*, 2009, 22, 4, p. 417–422.
17. **Uher, R., Huezo-Diaz, P., Perroud, N. et al.** Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenom. J.*, 2009, 9, 4, p. 225–233.
18. **Csoka, A. B., Szyf, M.** Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: A potential new field in medicine and pharmacology. *Med. Hypoth.*, 2009, 73, 5, p. 770–780.
19. **Khoury, M. J., McBride, C., Schully, S. D. et al.** The Scientific Foundation for Personal Genomics: Recommendations from a National Institutes of Health-Centers for Disease Control and Prevention Multidisciplinary Workshop. *Genet. Med.*, 2009, 11, 8, p. 559–567.
20. **Salari, K.** The Dawning Era of Personalized Medicine Exposes a Gap in Medical Education. *PLoS Medicine*, 2009, 6, 8, e1000138.
21. **Steele, F. R.** Personalized medicine: something old, something new. *Personal. Med.*, 2009, 6, 1, p. 1–5.

Podpořeno Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.
Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice Hradec Králové
e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz