

Възникване и развитие на персонализираната медицина

History and development of personalized medicine

Жаклин Стойкова* , Любомира Коева-Димитрова**

*Докторант към катедра „Икономика и управление на здравеопазването“, Факултет „Обществено здравеопазване“, Медицински университет – Варна

**Доцент, д.и. към катедра „Икономика и управление на здравеопазването“, Факултет „Обществено здравеопазване“, Медицински университет – Варна

Jacqueline Stoykova*, Lyubomira Koeva – Dimitrova**

*Doctoral student at the Department of Healthcare Economics and Management, Faculty of Public Health, Medical University – Varna

**Associate Professor, D.Sc. to the Department of Economics and Healthcare Management, Faculty of Public Health, Medical University – Varna

Резюме: Развитието на персонализираната медицина се свързва не толкова със самата идея за персонализация, представена още от Хипократ преди повече от 2400 години, колкото с развитието и нарастването на прецизността в диагностицирането и лечението (Gordon & Koslow, 2011; Sykiotis, Kallioliias, Papavassiliou, 2005). Още тогава „бащата на медицината“ – Хипократ, отбелязва колко по-важно е да знаем какъв човек има дадена болест, а не каква болест има даден човек, както и че различните лекарства трябва да бъдат давани на различни пациенти (Pray, 2008).

В настоящето терминът „персонализирана медицина“ се определя като „осигуряване на правилния пациент с правилното лекарство в точната доза и в точното време“ (FDA).

Според National Institutes of Health (NIH) прецизирана медицина е „нов подход в превенцията и лечението на болестта, на базата на индивидуалната изменчивост на гените, околната среда и начина на живот на всеки човек.“ Този подход дава възможност на лекарите и учениците по-точно да предвиждат кои терапевтични и превантивни стратегии за определено заболяване биха имали ефект и при кои групи хора. Това е в противовес с универсалния подход, при който терапевтичните и превантивните стратегии са разработвани за „средно-статистическия“ човек, без да се отчитат различията между отделните индивиди. Персонализираната медицина се определя още като „медицински модел, основан на определяне на фенотипа и генотипа на индивида (напр. молекулярно профилиране, образна диагностика, данни за начина на живот и пр.) за създаване на подходяща терапевтична стратегия за точния човек в точния момент и/или за определяне на предразположение към заболяване с цел навременна и фокусирана превенция“ (The European Alliance for Personalised Medicine (EAPM)).

Целта на статията е да се направи исторически преглед на персонализираната медицина, като се проследят и определят основните етапи на развитие – от нейното възникване до сега.

Проучването се базира на литературен обзор на научни печатни и електронни източници, свързани пряко с темата на изследване.

В резултат на изследването са определени следните 5 етапа на развитие на персонализираната медицина:

- **Подготвителен етап (1931 – 1984 г.)** – от идеята за индивидуализиране на лечението до картографирането на човешкия геном. Поставя се въпросът за индивидуализираното лечение и се полагат основите за създаване на персонализираната медицина, водеща по-късно до революция в медицината;
- **Първи етап (1984 – 2002 г.)** – картографира се човешкият геном, одобрени са първата таргетна терапия и първата съпътстваща диагностика, разработена успоредно с медикамента. Възниква понятието „персонализирана медицина“.
- **Втори етап (2003 – 2012 г.)** – създава се съпътстващата диагностика, с която медицинските специалисти определят коя таргетна терапия е подходяща за пациентите и в каква доза.
- **Трети етап (2012 – 2016 г.)** – популяризират се резултатите от завършването на проекта „Човешки геном“. Осъзната е същността и важността на персонализираната медицина и на съпътстващата диагностика. Създадени са Европейският алианс за персонализирана медицина (EAPM, 2012), Българската асоциация за персонализирана медицина (БАПЕМЕД, 2014) и Българският алианс за прецизирана и персонализирана медицина (БАППМ, 2016).

- *Четвърти етап (от 2017 г.) – персонализираните лекарства и терапии стават обичайна и необходима практика. Отбелязва се огромен ръст в развитието на персонализираната медицина. До 2018 година Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) е одобрила 115 персонализирани онкологични лекарства (таргетни терапии) (National Cancer Institute, 2018), а 41 лекарствени продукти за прицелна/таргетна терапия са регистрирани от Изпълнителната агенция по лекарствата ИАЛ в България до 2018 година.*

В заключение, днес персонализираната медицина променя медицината и грижата към пациента чрез предоставянето на персонализирано лечение, базирано на индивидуалните генетични характеристики на всеки пациент, или на неговото заболяване.

Ключови думи: *персонализирана медицина, прецизирана медицина, таргетни терапии, таргетни лекарства, проект „Човешки геном“, съпътстваща диагностика, биомаркери, ХарМар проект.*

Summary: *The development of personalized medicine is associated not so much with the idea of personalization presented by Hippocrates more than 2400 years ago but with the development and increase of the precision in diagnosis and treatment (Gordon & Koslow, 2011; Sykiotis, Kallioliias, Papavassiliou, 2005).*

Even then, the „father of medicine“ – Hippocrates discussed how much more important is to be known what kind of a person has a disease than to know what sort of disease a person has. In addition, Hippocrates also noted that different medicines should be given to different patients (Pray, 2008).

Today, the term „personalized medicine“ is defined as „providing the right patient with the right drug at the right time with the right dose“ (FDA).

According to the National Institutes of Health (NIH), precision medicine is a „new approach to the prevention and treatment of the disease and it is based on the individual variability of the genes, the environment and the lifestyle of each person.“ This approach enables doctors and scientists – to accurately predict which therapeutic and preventative strategies for a particular disease would have an effect in which groups of people.

This is an opposition to the universal approach in which therapeutic and preventive strategies are developed for the „average-statistical“ person, without taking into account the differences between each individual.

Personalized medicine is also defined as a „medical model based on the identification of the individual’s phenotype and genotype (e.g. molecular profiling, medical imaging, lifestyle data, etc.). In order to be created an appropriate therapeutic strategy for the right person at the right time and/or to identify the predisposition to an illness for timely and focused prevention „(The European Alliance for Personalized Medicine (EAPM).

The aim of the article is to be made a historical review of personalized medicine by examining and defining the main stages of development – from its emergence to the present.

The study is based on a literature review of scientific sources (printed and electronic) related to the article topic.

As a result of the study, the following 5 stages of personalized medicine development are defined:

- *Preparatory stage (1931-1984) – from the idea of individual of treatment to mapping of the human genome. In this stage, the topic of individualized treatment has begun to be discussed. In addition, the foundations of the creation of personalized medicine are placed in order to be a revolution in medicine today.*
- *The first stage (1984 – 2002) – human genome mapping, approval of first target therapy and first companion diagnosis co-developed with the drug. The term „personalized medicine“ emerged.*
- *Second Stage (2003-2012) – Establishment of companion diagnosis by which medical professionals determine which target therapy is appropriate for patients and at what dosage.*
- *Stage Three (2012-2016) – the final results of the Human Genome project are presented. The essence and the importance of personalized medicine and companion diagnosis are appreciated. The European Alliance for Personalized Medicine (EAPM, 2012), The Bulgarian Association for Personalized Medicine – (BAPEMED, 2014) and Bulgarian Alliance for Precision and Personalized Medicine (BAPPM, 2016).*
- *Fourth stage (from 2017) – The target therapies and drugs become common and necessary practice. There is tremendous growth in the development of personalized medicine. By 2018, the Food and Drug Administration (FDA) approved 115 target cancer therapies (National Cancer Institute, 2018), and 41 target therapies and drugs were registered by the (Bulgarian Drug Agency, BDA) in Bulgaria until 2018.*

In conclusion, today’s personalized medicine is changing the medicine and patient care by providing personalized treatment based on the individual genetic characteristics of each patient and his illness.

Keywords: *Personalized Medicine, Precision Medicine, Target Therapies, Target Drugs, Human Genome Project, Companion Diagnostics, Biomarkers, ХарМар Project.*

Въведение

Развитието на персонализираната медицина се свързва не толкова със самата идея за персонализация, представена още от Хипократ преди повече от 2400 години, колкото с развитието и нарастването на прецизността в диагностицирането и лечението (Gordon & Koslow, 2011; Sykiotis, Kallioliass, Papavassiliou, 2005). Още тогава „бащата на медицината“ – Хипократ, отбелязва колко по-важно е да знаем какъв човек има дадена болест, а не каква болест има даден човек, както и че различните лекарства трябва да бъдат давани на различни пациенти (Pray, 2008).

„Давайте различни лекарства на различните пациенти, защото сладките не са от полза за всички, нито пък са стимулиращи, нито всички пациенти могат да пият същите лекарства.“
Хипократ (deGoma et al., 2011).

Според National Institutes of Health (NIH) прецизирана медицина е „нов подход в превенцията и лечението на болестта, на базата на индивидуалната изменчивост на гените, околната среда и начина на живот на всеки човек.“ Този подход дава възможност на лекарите и учените по-точно да предвиждат кои терапевтични и превантивни стратегии за определено заболяване биха имали ефект и при кои групи хора. Това е в противовес с универсалния подход, при който терапевтичните и превантивните стратегии са разработвани за „средностатистическия“ човек, без да се отчитат различията между отделните индивиди. Персонализираната медицина се определя още като „медицински модел, основан на определяне на фенотипа и генотипа на индивида (напр. молекулярно профилиране, образна диагностика, данни за начина на живот и пр.) за създаване на подходяща терапевтична стратегия за точния човек в точния момент и/или за определяне на предразположение към заболяване с цел навременна и фокусирана превенция“ (The European Alliance for Personalised Medicine (EAPM)).

Днес персонализираната медицина се свързва с адаптирането на определено лечение спрямо индивидуалните характеристики на всеки пациент. Познанието за всеки един отделен пациент и прилагането на персонализирано лече-

ние се основава на научни пробиви, за да бъде разбран уникалният генетичен и молекулярен профил на лекувания (Personalized Medicine Coalition, 2009).

Отличителна черта на персонализираната медицина е, че тя свързва развитието на едно заболяване със специфичните и индивидуални характеристики на всеки пациент като: пол, години, генетична предразположеност, място на живеене и начин на живот (Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Health Research Division 11055 Berlin, 2013). По този начин едно заболяване се разглежда от всички възможни гледни точки и се прилага персонализиран подход.

В допълнение, персонализираната медицина се оформя като познанието за това как определени видове гени са предразположени към определени заболявания. С приложението ѝ също се предвижда кои медикаменти или кой вид терапия при едно лечение биха били безопасни и кои биха имали странични ефекти (Personalized Medicine Coalition).

Можем да обобщим, че днес под персонализирана медицина се разбира „осигуряване на правилния пациент с правилното лекарство в точната доза и в точното време“ (FDA, 2014; Abrahams, 2008). Ето защо подкрепяме мнението, че персонализираната медицина е бъдещето за медицината и за грижата за пациента, именно защото дава много нови възможности за диагностика и лечение (Agyeman, & Ofori-Asenso, 2015).

Цел

Целта на статията е да се направи исторически преглед на персонализираната медицина, като се проследят и определят основните етапи на развитие – от нейното възникване до сега.

Материали и методи

При изследването се прилага контент анализ. Направен е литературен обзор на научни печатни и електронни издания, пряко свързани с темата на изследване: персонализираната медицина, съпътстващата диагностика, биомаркери, таргетни терапии и лекарства, проектът за Човешкия геном и НарМар проект.

Анализ и резултати

В резултат на проучената литература са диференцирани четири основни етапа на развитие на персонализираната медицина.

- ◆ *Подготвителен етап (1931 – 1984 г.)* – от идеята за индивидуализиране на лечението до картографирането на човешкия геном. Поставя се въпросът за индивидуализираното лечение и се полагат основите за създаване на персонализираната медицина, водеща по-късно до революция в медицината;
- ◆ *Първи етап (1984 – 2002 г.)* – картографира се човешкият геном, одобрени са първата таргетна терапия и първата съпътстваща диагностика, разработена успоредно с медикамента. Възниква понятието „персонализирана медицина“.
- ◆ *Втори етап (2003 – 2012 г.)* – създава се съпътстващата диагностика, с която медицинските специалисти определят коя таргетна терапия е подходяща за пациентите и в каква доза.
- ◆ *Трети етап (2012 – 2016 г.)* – популяризират се резултатите от завършването на проекта „Човешки геном“. Осъзната е същността и важността на персонализираната медицина и на съпътстващата диагностика. Създават се Европейският алианс за персонализирана медицина (EAPM, 2012), Българската асоциация за персонализирана медицина (2014) и Българският алианс за прецизирана и персонализирана медицина (БАППМ, 2016).
- ◆ *Четвърти етап (от 2017)* – персонализираните лекарства и терапии стават обичайна и необходима практика. Отбелязва се огромен ръст в развитието на персонализираната медицина. До 2018 година Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) е одобрила 115 персонализирани онкологични лекарства (таргетни терапии) (National Cancer Institute, 2018), а 41 лекарствени продукти за прицелна/таргетна терапия са регистрирани от (Изпълнителната агенция по лекарствата ИАЛ) в България до 2018 година.

Подготвителен етап – 1931 – 1984 година

От идеята за индивидуализиране на лечението до идеята за картографиране на човешкия геном

По наше мнение, през 1931 г., с отпечатването на книгата *Inborn Factors in Disease* на Сър Арчибалд Гаррод се слага началото на идеята за персонализирана медицина. В научния труд за първи път се дискутират различните лекарствени реакции и как всеки индивид отговаря по различен начин на дадено заболяване спрямо мястото му на живот. Поставянето на въпроса за индивидуализираното лечение изгражда основите за създаването на персонализираната медицина, за която в по-късен етап се счита, че води до революция в медицината (Garrod, 1931 & Perlman, Govindaraju, 2016).

Първи етап – 1984 – 2002 година

Картографиране на човешкия геном

Първия етап на развитието на персонализираната медицина свързваме със създаването на международния проект „Човешки геном“, който цели картографиране на всички гени в човешкото тяло – целия човешки геном. Осъществяването на този проект и резултатите от него водят до революция в медицината.

1984 година

Идеята за картографирането на човешкия геном се заражда през 1984 година, когато Американското министерството на енергетиката дискутира, че анализите на ДНК ще отговорят на много въпроси. Правителството търси връзката между ДНК и радиационните мутации, особено на всички тези, които са оцелели от атомните бомбардировки в Хиросима и Нагазаки (Speaker, Lindee, Hanson, 1993).

1990 година

Проектът за Човешкия геном стартира на 10 октомври 1990 година като международна колаборация, водеща началото си от правителството на САЩ и американските Министерство на енергетиката и Националните и здравни институти. Основните партньори в проекта за „Човешкия геном“ са Великобритания, Германия, Франция, Италия, Дания и Япония (U.S.

Department of Energy Office of Science, Office of Biological and Environmental Research, 2017 & Scitable by Nature Education, 2014).

Целта на проекта е да картографира гените на много различни хора и да създаде достъпна база данни, която да бъде използвана от ученици в техните генетични и молекулярни изследвания. Проектът на „Човешкия геном“ се създава, за да отвори много нови врати в развитието на медицината. Създателите на проекта изтъкват неговата значимост за медицината, съпоставяйки го с важността на картографирането на звездите за астрономията (Speaker, Linde, Hanson, 1993).

Целта на проекта „Човешки геном“ е да се идентифицират повече от 20 000 гени в човешкия геном, като успоредно с това се стремежи да не се нарушават етичните, социални и правни норми, свързани с публикуването на получените резултати. Поради тази причина през 1990 година се представя и проектът „Етични, правни и социални последици (ELSI)“ като част от проекта „Човешки геном“ (Cottingham, 2001 & Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services, 2018). Други важни събития, свързани с развитието на персонализираната медицина през периода на първия етап, са:

1994 и 1995 година

Представянето на пълната последователност на гена BRCA1 (Narod, 2009) през 1994 година и определянето на местоположението на гена BRCA2 през 1995 година (Arney, 2012 & Navid, 2013).

1996 година

През 1996 година изследователи от проекта на „Човешкия геном“ представят генетична карта на ДНК на лабораторна мишка. Причината за подробното изследване на лабораторните мишки е, че тяхната генетична информация е близо 75% подобна на човешката (Meiser, 1996 & National Human Genome Research Institute, 1996).

1997 година

През 1997 година се проправя пътят за персонализираната медицина и персонализираното лечение с приемането на първата таргетна терапия

Ритуксимаб (Rituxan®) от американската Агенция за контрол на храните и лекарствата (FDA) (National Cancer Institute, 2014 & Harrison, Thalji, Greenberg & Tapia, 2014, Storz, 2014).

Терминът „персонализирана медицина“ се използва за първи път през 1997 година от Келал Джайн в нейна монография (Jain, 2015 & Vogenberg, Barash, Pursel, 2010).

Една година по-късно понятието «персонализирана медицина» е употребено за първи път с актуалното си и до днес значение – предоставянето на индивидуално лечение на точния пациент спрямо неговия генетичен профил (Jørgensen, 2009, Langreth, Waldholz, 1999 & Miner, Bolding, Hilbe, Goldstein, Hill, Nisbet, Walton, Miner, 2014), от Робърт Лангрит и Майкъл Валдхолц в статия, озаглавена „Нова ера на персонализираната медицина – таргетни лекарства за всеки отделен генетичен профил („New Era of Personalized Medicine – Targeting Drugs for Each Unique Genetic Profile“), публикувана в The Wall Street Journal.

1998 година

През месец септември 1998 година Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) одобрява таргетната терапия Трастузумаб (Herceptin®). Това е първата целенасочена терапия за HER2-положителен метастатичен рак на гърдата. Приемането на Трастузумаб (Herceptin®) води до значителни подобрения в цялостната прогноза при пациенти с HER2-положително метастатично заболяване (Vu, Sliwkowski & Clarnet, 2014, Jeyakumar & Younis, 2014).

С приемането на Трастузумаб (Herceptin®) от Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) се одобрява и първата съпътстваща диагностика, разработена успоредно с медикамента, наречена Hercep – Test (DAKO). Необходимостта от съпътстващата диагностика за употребата на новия лекарствен продукт е доказателство за персонализирането на лечение и намаляването на нежеланите лекарствени реакции, свързани с него (Jain, 2015).

1999 година

През декември 1999 година първата глава от книгата на живота се попълва с представяне на човешката хромозома. Националният институт за изследване на човешкия геном (NHGRI) и

други учени, финансирани от проекта „Човешки геном“, постигат научен успех, представяйки за пръв път генетичния код на цяла човешка хромозома. Резултатите са отразени в изданието на списание *Nature* на 2 декември (Mayou, 1999).

2002 година

През октомври 2002 година Националният институт за изследване на човешкия геном (NHGRI) започва нов международен проект НарМар (хаплотипна карта). Международната колаборация представя хаплотипна карта на човешкия геном (Lin & Zhao, 2009). Целта е гените на чести заболявания като сърдечни заболявания, диабет, астма и други да бъдат открити и публично представени (Congrick, 2006).

Втори етап – 2003 – 2012 година

Създава се съпътстващата диагностика, необходима за прилагането на персонализираната медицина

2003 година – Завършване на проекта „Човешки геном“

През 2003 година проектът „Човешки геном“ е завършен и е представена цялата последователност на целия човешки геном и той подреден с точност до 99.99% (Person, 2006).

Целият човешки генетичен състав е идентифициран и като резултат се определя, че човешкият геном съдържа 20 000 – 25 000 гени, много по-малко от очакваните 35 000 (Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services, 2018).

Завършената последователност запълва пропуските от информацията, която е публикувана през 2001 година (Cooper, 1994).

Проектът „Човешки геном“ предоставя информацията за човешкия геном свободно и достъпно в интернет. По време на развитието на проекта се секвенират геномите на мишка, винена мушица и пивоварни дрожди, за да се изследват сходствата и разликите между човешкия ген и тези на други организми, така изследователите могат да открият функциите на определени гени и да определят кои гени са

критични за живота (Meiser, 1996 & National Human Genome Research Institute, 1996).

Human Genome Project е завършен през април 2003 година – 2 1/2 години по-рано. Значимостта на проекта се сравнява със стъпването на Луната. В проекта се съдържа повече от 3 000 000 000 елемента информация. Това е най-големият международен проект, предприет някога в науката. По повод завършването на Human Genome Project президентът Бил Клинтън казва „Сега вече ние можем да четем езика, на който Бог е създал човека“. От завършването на проекта досега пълното геномно секвениране е поевтиняло 16 000 пъти (Fortun & Mendelsohn, 1998).

Като друг резултат, проектът „Етични, правни и социални последици (ELSI)“ е най-големият проект за биоетика в света и модел за други програми по целия свят (Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services, 2018 & Kirkland, 2010).

2004 година

През 2004 година е създадено първото медицинско списание по Персонализирана медицина и се издава от Future Medicine (Sharp, 2012 & Future Medicine, 2017).

На 21.10.2004 година е публикувано научното описание на завършената последователност на човешкия геном от гените, кодиращи човешки протеин от 35 000 до 20 000 – 25 000, изненадващо нисък брой за нашия вид. Информацията е отразена в издание на *Nature* на 21 октомври (NIH/National Human Genome Research Institute, 2004).

2005 година

През 2005 година Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) публикува насоки за фармацевтичните компании и производството на лекарствата. Насоките са свързани със съпътстващата диагностика и това, колко е важно биомаркерите да бъдат свързвани с новите медикаменти по време на тяхното клинично развитие. Така се подчертава фактът за важността на разработването на генетични тестове за таргетни терапии и се регулира разработката на тестовете, без да се застрашава безопасността

на пациентите (Nair, 2010 & Amur, Frueh, Lesko & Huang, 2008).

2006 година

През 2006 година терминът съпътстваща диагностика (companion diagnostic) се споменава за първи път в научна статия, публикувана в *Nature Biotechnology* (Papadopoulos, Kinzler, Vogelstein, 2006). В нея се описва как тази съпътстващата диагностика е основа за прилагането на персонализираната медицина. Днес под термина се разбира прогнозен биомаркерен тест, развит успоредно с конкретно лекарство (U.S. Department of Health and Human Services et al., 2014, European Commission, 2016 & Jørgensen, Hersom, 2016).

2007 година

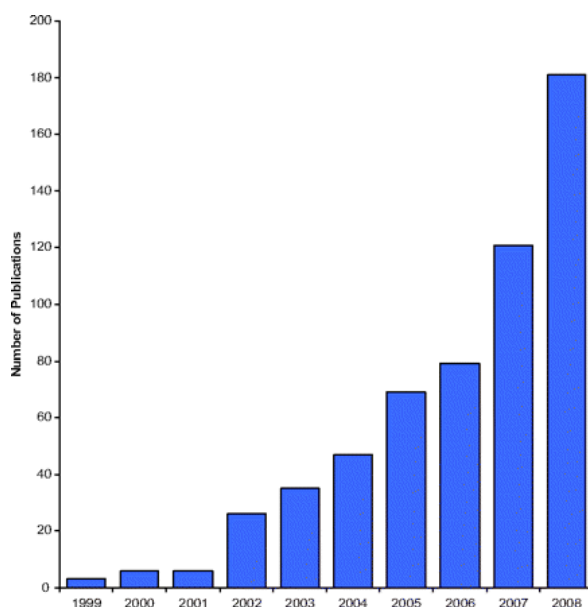
През 2007 година много учени започват да дискутират персонализираната медицина, нейните обещания и как те се превръщат в реалност с всяка година. Светът на медицината и науката започва да осъзнава, че бъдещето не е само в традиционната медицина, а в персонализираната (Aspinall, Hamermesh, 2007, Campos-Outcalt, 2007 & Roses, 2007).

2008 година

През 2008 година се създава 1000 Геномният проект, той е най-големият и подробен публичен каталог на човешките вариации и генотипни данни. Проектът е колаборация между изследователски групи от Китай, Германия, САЩ и Великобритания. Този проект разширява информацията, която е селектирана от Международния проект НарМар. Основната цел е каталогът да подкрепя все повече бъдещите медицински изследвания (National Human Genome Research Institute, 2017 & IGSR: The International Genome Sample Resource).

2009 година

През 2009 година се отбелязват десет години от осъзнаването на това какво е персонализирана медицина. Интересът към персонализираната медицина се увеличава значително след 1999 година, като резултат броят на търсенето на термина и използването му в статии в PubMed до 2009 година отговаря на 615 броя (Jørgensen, 2009) (виж фиг. 1).



Фиг. 1. Брой статии годишно от 1999 до 2008 г., които включват термина „персонализирана медицина“

Трети етап 2012 – 2016 година

Популяризиран се резултатите от проекта „Човешки геном“. Осъзната е важността на персонализираната и прецизирана медицина и на съпътстващата диагностика. Създават се Европейският алианс за персонализирана медицина (EAPM, 2012), Българската асоциация за персонализирана медицина (2014) и Българският алианс за прецизирана и персонализирана медицина (БАППМ, 2016)

2012 година

През месец март 2012 година е създаден Европейският алианс за персонализирана медицина (EAPM). Той обединява европейски експерти в областта на персонализираната медицина и здравеопазването. Целта на алианса е да подобри качеството на живот и грижата за пациентите посредством разработването и доставката на персонализирана медицина и диагностика (The European Alliance for Personalised Medicine (EAPM), 2012). ЕАПМ работи в тясно сътрудничество с Европейската комисия, Европейския парламент, европейски институции, регулаторни органи, научни, неправителствени и пациентски организации, инициира международни проекти и програми и спомага за формиране на европейската политика в областта на персонализираната медицина (The European Alliance for Personalised Medicine (EAPM), 2012).

2013 година

През 2013 година Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) представя първия си доклад за персонализираната медицина – *Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development* (U.S. Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration, 2013).

2014 година

През 2014 година Коалицията по персонализирана медицина (The Personalized Medicine Coalition (PMC)) публикува четвъртото издание на документа на организацията „The Case for Personalized Medicine“. Докладът отбелязва стабилното развитие в областта на персонализираната медицина с 57% ръст на произведени продукти за последните три години. Например за 2006 година има 13 персонализирани медикамента, лечение и диагностики на пазара, за 2011 година те са 72 броя, а за 2014 година са 113 броя (The Personalized Medicine Coalition (PMC), 2014). Създава се „Българска асоциация за персонализирана медицина“ (БАПЕМЕД).

2015 година

През 2015 година президентът на Съединените американски щати Барак Обама стартира нова инициатива – „Прецизирана медицина“ (Precision Medicine Initiative). Целта на инициативата е с новите научни усилия да се подобри начинът на лекуване на пациентите и съответно тяхното здраве. Инициативата предоставя на медицинските специалисти необходимите ресурси, от които се нуждаят, за да се насочат към персонализирано и прецизирано лечение на заболяванията на пациентите (Terry, 2015).

2016 година

През 2016 година в България се създава Български алианс за прецизирана и персонализирана медицина (БАППМ). Основна цел на алианса е персонализираната медицина в България да има достъпен механизъм на работа, за да се прилага достъпно персонализирано лечение за всеки пациент (БАППМ, 2016). БАППМ е националната организация – партньор на Европейския алианс за персонализирана медицина. Двете организации работят в тясно сътрудничество и имат редица съвместни проекти, а от ноември 2017 г. председателят на БАППМ д-р

Жасмина Коева-Балабанова е член на борда на ЕАПМ.

На 15 юли 2016 година Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) публикува ръководство за съпътстваща диагностика: „Принципи на съвместно разработване на ин витро съпътстващо диагностично устройство с терапевтичния продукт“ („Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product.“). С това ръководство се помага на фармацевтичните компании и успоредната разработка на ново таргетно лекарство и неговата съпътстваща диагностика (U.S. Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration, 2016 & U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Drug Evaluation and Research, 2016).

Четвърти етап – от 2017

Персонализираните лекарства и терапии стават обичайна и необходима практика

2017 година

През 2017 година Коалицията по персонализирана медицина (The Personalized Medicine Coalition) публикува доклад за персонализираната медицина в Агенцията за контрол на храните и лекарствата – „Доклад за прогреса“ (*Personalized Medicine at FDA: 2017 Progress Report; The Personalized Medicine Coalition (PMC), 2017*).

За последните няколко години развитието на персонализираната медицина отбелязва огромен ръст, всеки четвърти медикамент, одобрен от Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA), е лекарство за персонализирано лечение. За 2017 година агенцията одобрява 16 лекарствени продукти за персонализирано лечение.

Като резултат докладът отчита, че над 30% от новите одобрения на медикаменти през 2017 година са персонализирани лекарства и терапии (The Personalized Medicine Coalition (PMC), 2017) (виж фиг. 2).



Фиг. 2. Персонализираны лекарства, одобрены от FDA (FDA) (The Personalized Medicine Coalition (PMC), 2017)

2018 година

- ◆ До 2018 година в България са одобрени 41 лекарствени продукти за персонализирано лечение (Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ).
- ◆ До 2018 година Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) е одобрила 115 персонализираны онкологичны лекарства (таргетны терапии) (National Cancer Institute, 2018).
- ◆ На 10.04.2018 г. в Брюксел 13 страни-членки на Европейския съюз подписват Декларация «Достъп до най-малко 1 000 000 000 геноми в ЕС до 2022», която е израз на политическа подкрепа на проекта MEGA – Million European Genome Alliance, разработен от ЕАПМ и Европейската комисия. Това е най-големият европейски проект в областта на геномиката и персонализираната медицина (European Commission, 2018).

На 19.04.2018 г. с решение на Министерския съвет България също подписва Декларацията и се присъединява към проекта (Health Ri research infrastructure, 2018). До 2018 г. 18 страни-членки на ЕС са подписали Декларацията и са се присъединили към проекта (Dutch Techcentre for Life Sciences, 2018).

Изводи

Според нас първият етап от развитието на персонализираната медицина (1984 – 2002 г.) се откроява с направените открития, които променят погледа върху лечението на пациентите. Точно тези открития поставят основите на персонализираното лечение, което се основава на познаването на човешката генетична информа-

ция. Като част от първия етап, 90-те години на 20. век могат да бъдат разгледани като периода на развитието на онкологията и по-конкретно на прецизираната диагностика и прицелното лечение в онкологията. Много туморно супресорни гени са открити и представени през този период, като например BRCA1 и BRCA2. Биомаркерите имат огромна роля в развитието на прецизираната диагностика на едни от най-разпространените онкологичны заболявания като карцином на гърдата.

През годините на първия етап науката поставя всички основи за успешното бъдещо развитие на персонализираната медицина. През всички останали етапи се проследява развитието на персонализираната медицина и на съпътстващата я диагностика и нарастващият интерес към тях. По наше мнение четвъртият етап започва от 2017 г. с одобрението на лекарствените продукти за персонализирано лечение. Персонализираната медицина вече е обичайна и необходима практика, защото както медицинските специалисти, така и здравните власти осъзнават предимствата на персонализирания подход, като се стремят да го направят достъпен за пациентите, за по-широк кръг заболявания.

Заклучение

Персонализираната медицина променя медицинския свят и затова често е наричана медицина на бъдещето. При диференцирането на четирите основни етапа от историческото развитие на персонализираната медицина се проследява значителното нарастване на интереса към това най-ново направление в медицината през последните десет години. Персонализираната медицина съчетава в себе си много познания – по геномика, генетика, фармакогеномика, фармакология и други, за да предостави възможност за индивидуално лечение, насочено към точния пациент, с правилния за него лекарствен продукт, в точната доза и в точния момент.

В заключение, днес персонализираната медицина променя медицината и допринася за подобряване на грижата към пациента чрез предоставянето на персонализирано лечение, базирано на индивидуалните генетичны характеристики на всеки пациент или на неговото заболяване.

Библиография

1. Abrahams, E. (2008) Right Drug–Right Patient–Right Time: Personalized Medicine Coalition. *Clinical and Translational Science* 1(1):11-2.
2. Agyeman, A. Ofori-Asenso, R. (2015) Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine? *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 7(3):239-244.
3. 3. Amur, S., Frueh, F., Lesko, L., Huang, S. (2008) Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice: a US regulatory perspective, *BIOMARKERS IN MEDICINE* VOL. 2, NO. 3. <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/17520363.2.3.305>
4. Arney, K. (2012) Tracking down the BRCA genes (Part 1). *Cancer Research UK. Science blog*. <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2012/02/28/high-impact-science-tracking-down-the-brca-genes-part-1/>
5. Aspinall, M. Hamermesh, R. (2007) Realizing the promise of personalized medicine. *Harvard business review*.
6. Campos-Outcalt, D. (2007) Personalized medicine: The promise, the reality . *The Journal of family practice*.
7. Conrick, M (2006) *Health Informatics*. Cengage Learning Australia.
8. Cooper, N. (1994) *Human Genome Project: Deciphering the Blueprint of Heredity*. University Science Books.
9. Cottingham, K. (2001) A Decade of ELSI Research“: Embracing the Past and Gazing Into the Future. *Science*. <http://www.sciencemag.org/careers/2001/01/decade-elsi-research-embracing-past-and-gazing-future>
10. deGoma, E. Rivera, G. Lilly, S., Usman, M., Mohler, E. (2011) Personalized vascular medicine: Individualizing drug therapy . *Vascular Medicine*, 16(5): 391–404.
11. Dutch Techcentre for Life Sciences. (2018) The Netherlands joins the Million European Genomes coalition. <https://www.dtls.nl/2018/10/16/the-netherlands-joins-the-million-european-genomes-coalition/>
12. European Alliance for Personalised Medicine (EAPM). (2012) Who We Are. <https://www.eupm.eu/who-we-are.html>
13. European Commission. (2016) Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices. <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9365-2016-REV-3/en/pdf>
14. European Commission. (2018) EU countries will cooperate in linking genomic databases across borders. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/eu-countries-will-cooperate-linking-genomic-databases-across-borders>
15. Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Health Research Division 11055 Berlin (2013) Personalized medicine Action Plan – A New Approach in Research and Health Care. https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/Action_Plan_IndiMed_englisch.pdf
16. Fortun M., Mendelsohn E. (1998) *The Practices of Human Genetics Tom 21 or Sociology of the Sciences Yearbook*. Springer Science & Business Media.
17. Future Medicine. (2017) Personalized Medicine. <https://www.futuremedicine.com/journal/pme>
18. Garrod, A. (1931) *The Inborn Factors in Disease: An Essay*. Oxford University Press: Oxford, UK.
19. Garrod, A. (1931) *The Inborn Factors in Disease: An Essay*. Oxford University Press: Oxford, UK.
20. Gordon, E., Koslow, S. (2011) *Integrative Neuroscience and Personalized Medicine*, Oxford University Press, USA.
21. Harrison, A., Thalji, M., Greenberg, A., Tapia, C. (2014) Rituximab for Non-Hodgkin’s Lymphoma: A Story of Rapid Success in Translation. *Clinical and Translational Science* 7(1):82-6.
22. Health Ri research infrastructure. (2018) Million European Genomes Alliance: the Netherlands should join. <https://www.health-ri.org/news-events/million-european-genomes-alliance-netherlands-should-join>
23. IGSR: The International Genome Sample Resource. About IGSR and the 1000 Genomes Project. <http://www.internationalgenome.org/about/>
24. Jain, K. (2015) *Textbook of Personalized Medicine* . Humana Press
25. Jeyakumar, A., Younis, T. (2014) Trastuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Clinical and Economic Considerations. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327515/>
26. Jørgensen, J. (2009) New Era of Personalized Medicine: A 10-Year Anniversary. *The Oncologist* . <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/14/5/557.full>
27. Jørgensen, J., Hersom, M. (2016) Companion diagnostics-a tool to improve pharmacotherapy. *Annals of translational medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233535/>
28. Kirkland, K. (2010) *Biological Sciences: Notable Research and Discoveries*. Infobase Publishing
29. Langreth, R., Waldholz, M. (1999) New Era of Personalized Medicine Targeting Drugs For Each Unique Genetic Profile. *The Oncologist*. <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/4/5/426.short>
30. Lin, S., Zhao, H. (2009) *Handbook on Analyzing Human Genetic Data: Computational Approaches and Software* . Springer Science & Business Media.
31. Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services (2018) Help Me Understand Genetics The Human Genome Project . <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/hgp/elsi> . file:///C:/Users/user/Downloads/hgp.pdf
32. Mayor, S. (1999) First human chromosome is sequenced. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117192/>
33. Meiser, M. (1996) The role of the laboratory mouse in the human genome project. Department of Human Genetics, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, USA. (4): 764–771.
34. Miner, L., Bolding, P., Hilbe, J., Goldstein, M., Hill, T., Nisbet, R., Walton, N., Miner, G. (2014) *Practical Predictive Analytics and Decisioning Systems for Medicine: Informatics Accuracy and Cost-Effectiveness for Healthcare Administration and Delivery Including Medical Research*. Academic Press.
35. Nair, S. (2010) Personalized medicine: Striding from genes to medicines. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043364/>
36. Narod, S. (2009) BRCA1 and BRCA2 in 2005 : Women’s College Research Institute, University of Toronto. <http://www.discoverymedicine.com/Steven-A-Narod/2009/07/16/brca1-and-brca2-in-2005/>
37. National Cancer Institute (2014) Using the Immune System in the Fight Against Cancer: Discovery of Rituximab. <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/blood-cancer>
38. National Cancer Institute (2018) Targeted Cancer Therapies. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>
39. National Human Genome Research Institute (NHGRI) (1996) Human Genome Project Completes Genetic Map of Mouse DNA . <https://www.genome.gov/10000529/1996-release-linkage-map-of-mouse-genome/>
40. National Human Genome Research Institute. (2017) 1000 Genomes Project. <https://www.genome.gov/27528684/1000-genomes-project/>
41. Navid. (2013) Timeline | BRCA. <https://www.momentmag.com/timeline-brca/>
42. NIH/National Human Genome Research Institute. (2004) Researchers Trim Count Of Human Genes To 20,000-25,000. <https://www.genome.gov/12513430/2004-release-ihgsc-describes-finished-human-sequence/>
43. Papadopoulos, N., Kinzler, K., Vogelstein, B. (2006) The role of companion diagnostics in the development and use of mutation-targeted cancer therapies. *Nature Biotechnology* volume 24, pages 985–995. <https://www.nature.com/articles/nbt1234>

44. Pearson, H. (2006) Human genome more variable than previously thought. Surprisingly large segments of DNA found to differ from person to person. *Nature*. <https://www.nature.com/news/2006/061120/full/news061120-9.html>
45. Perlman, R., Govindaraju, D. (2016) Archibald E. Garrod: the father of precision medicine. *Genetics in Medicine* volume18, pages1088–1089
46. Perlman, R., Govindaraju, D. (2016) Archibald E. Garrod: the father of precision medicine. *Genetics in Medicine* volume18, pages1088–1089.
47. Personalized Medicine at FDA: 2017 Progress Report, The Personalized Medicine Coalition (PMC), 2017.
48. Personalized Medicine Coalition. (2009). „The Case for Personalized Medicine, http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/the_case_for_pml.pdf
49. Personalized Medicine Coalition. The Age of Personalized Medicine. http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_age_of_pmc_factsheet.pdf
50. Pray, L. (2008) Personalized medicine: Hope or hype? *Nature Education* 1(1):72 Referencing Article.
51. Roses, A. (2007) Personalized Medicine: Elusive Dream or Imminent Reality?“. A Commentary. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.
52. Scitable by Nature Education (2014) Human Genome Project / HGP. <https://www.nature.com/scitable/definition/human-genome-project-hgp-112>
53. Sharp, D. (2012) The Right Drug for the Right Patient: Personalized Medicine Comes of Age. *ScienceWatch Newsletter*. <http://archive.sciencewatch.com/newsletter/2012/201207/personalized-medicine/>
54. Speaker, S. Lindee, M. Hanson, E. (1993) A Guide to the Human Genome Project: Technologies, People, and Institutions, Chemical Heritage Foundation.
55. Storz, U. (2014) Rituximab: how approval history is reflected by a corresponding patent filing strategy. *mAbs* 6(4):820-37.
56. Sykiotis, G., Kalliolias, G. Papavassiliou, A. (2005) Pharmacogenetic Principles in the Hippocratic Writings. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 45(11):1218-20.
57. Terry, Sh. (2015) Obama's Precision Medicine Initiative. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* Vol. 19, No. 3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4361161/>
58. The European Alliance for Personalised Medicine (EAPM). (2012) Who We Are. <https://www.eupm.eu/who-we-are.html>
59. The Personalized Medicine Coalition (PMC). (2014) The Case for Personalized Medicine. http://www.personalizedmedicinecoalition.org/News/Press_Releases/Personalized_Medicine_Coalition_Releases_Fourth_Edition_of_The_Case_for_Personalized_Medicine ; http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_case_for_personalized_medicine.pdf
60. The Personalized Medicine Coalition (PMC). (2017) Personalized Medicine at FDA: 2017 Progress Report, http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Resources/Personalized_Medicine_at_FDA_An_Annual_Research_Report
61. The Personalized Medicine Coalition (PMC). (2017) Personalized Medicine at FDA: 2017 Progress Report, http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM_at_FDA_2017_Progress_Report.pdf
62. U.S. Department of Energy Office of Science, Office of Biological and Environmental Research (2017) Human Genome Project. https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml
63. U.S. Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration (2013) Paving the Way for Personalized Medicine. <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10/10-28-13-Personalized-Medicine.pdf>
64. U.S. Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration (2016) Companion Diagnostics. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm407297.htm>
65. U.S. Department of Health and Human Services., Food and Drug Administration., Center for Devices and Radiological Health., Center for Biologics Evaluation and Research., Center for Drug Evaluation and Research (2014) In Vitro Companion Diagnostic Devices Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262327.pdf>
66. U.S. Department of Health and Human Services., Food and Drug Administration., Center for Devices and Radiological Health., Center for Biologics Evaluation and Research., Center for Drug Evaluation and Research (2016) Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM510824.pdf>
67. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Personalized Medicine. (2014) FDA's Unique Role and Responsibilities in Personalized Medicine Available online: <http://www.fda.gov/scienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/default.htm>.
68. US FDA. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. In Vitro Companion Diagnostic Devices. August 6, 2014. Available online: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>
69. Vogenberg, F., Barash, C., Pursel, M. (2010) Personalized Medicine: Part 1: Evolution and Development into Theranostics. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957753/>
70. Vu, T., Sliwkowski, M., Clarnet, F. (2014) Personalized drug combinations to overcome trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*.
71. Българската асоциация за персонализирана медицина – БАПЕМЕД. (2014) За БАПЕМЕД. <http://bapemed.org/za-bapemed/>
72. Български алианс за прецизирана и персонализирана медицина БАППМ. (2016) За нас Български Алианс за Прецизирана и Персонализирана Медицина. <http://bapppm.bg/%D0%B7%D0%B0-%D0%BD%D0%B0%D1%81/>
73. Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ). Регистър на лекарствени продукти, разрешени за употреба по централизирана процедура съгласно Регламент (ЕО) №726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 година. <http://www.bda.bg/>

Адрес за кореспонденция:

Любомира Коева-Димитрова – доцент, д.и.
Катедра „Икономика и управление на здравеопазването“,
Факултет „Обществено здравеопазване“,
Медицински университет – Варна,
e-mail: lubomira@yahoo.com
