

16. Yoshida R., Watanabe T. Germanium-containing food material. Pat.54-101447. Jpn., 1979//C.A., Vol.91, 191372j.
17. Рудик В.Ф. Продуктивность и биохимический состав *Spirulina platensis* при культивировании в присутствии металокомплексов. Альгология, 1975, том5, nr.3, с.304-310.
18. Djur S., Rudic V., Bulimaga V. Influența unor compuși ai Ge (IV) asupra productivității cianobacteriei *Spirulina platensis* și acumulării germaniului în biomasă. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2007, p.136-140.

MEDICINA PERSONALIZATĂ – UN IMPERATIV AL MEDICINII VIITORULUI

Alina Ungureanu, Liliana Rusnac, Sergiu Parii, Vladimir Valica

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Personalized medicine – the imperative of the future medicine

The concept of personalized medicine refers to the use of methods of molecular analysis in order to improve the management of a patient (via the most appropriate treatment and with the possibility to predict the answer to this) or to improve its predisposition to a certain disease. Being a recent approach, personalized medicine must prove, with scientific arguments, that it serves the purpose of public health in general: prevention, life extension and health promotion. The whole society must be involved and the entire population should benefit from the results of this commitment.

Rezumat

Conceptul de medicină personalizată se referă la utilizarea unor metode de analiză moleculară în scopul ameliorării managementului unui pacient (prin tratamentul cel mai adecvat și cu posibilitatea predicției răspunsului la acesta) sau a ameliorării predispoziției acestuia la o anumită maladie. Fiind o abordare recentă, medicina personalizată trebuie să demonstreze, cu argumente științifice, că servește scopul sănătății publice, în general: prevenirea bolii, prelungirea vieții și promovarea sănătății. Întreaga societate trebuie implicată și întreaga populație trebuie să beneficieze de rezultatele acestui angajament.

Cu toate că în ultimele decenii au fost obținute succese semnificative în ceea ce privește sănătatea umană, progresele înregistrate au fost neuniforme. Diferențele se păstrează atât între zonele geografice, cât și între ariile terapeutice. Nu toți pacienții răspund la cele mai folosite medicamente, iar în rândul celor care răspund pot exista reacții adverse adesea severe, care fac imposibilă continuarea tratamentului.

Evaluarea efectelor anumitor medicamente a dus la concluzia că există variații în acțiunea lor la bolnavi diferiți care suferă de aceeași boală, precum și că există reacții adverse neașteptate la unii dintre pacienți. Variațiile individuale la acțiunea medicamentelor pot fi determinate de cauze diverse precum vârsta, sex, greutate, interacțiuni cu alte medicamente, dar și de structura genetică individuală a fiecăruia [3].

Ideea de medicină personalizată nu este nouă și adepții medicinei tradiționale vor susține că au practicat-o constant, deoarece au adaptat îngrijirile medicale la anumite particularități ale individului, cum ar fi cele anamnestice (istoric personal și familial, condiții socio-economice, comportament, dietă ș.a.) sau cele biologice (transfuzii sanguine, markeri biochimici etc.). Într-adevăr, medicina personalizată în sensul „tratamentul potrivit pentru pacientul potrivit la momentul potrivit” a fost practică de secole, dar noțiunea de „potrivit” trebuie înțeleasă în contextul cunoștințelor timpului; acestea au evoluat constant, însă practica medicală bazată pe conceptul enunțat mai sus nu s-a schimbat. Cu alte cuvinte, medicina tradițională este de fapt

o medicină parțial personalizată, realizată cu mijloace relativ rudimentare în comparație cu instrumentele performante ale genomicii, care evaluează profilurile genetic, proteic, metabolic ale unei persoane și permite în mare măsură o medicină complet personalizată [9].

Pe parcursul ultimelor câteva decenii, tratamentul pentru o serie întregă de afecțiuni a început o trecere de la abordarea tip „panaceu” la o strategie mai personalizată. Rezultatul a fost că pacienților li se poate de multe ori prescrie cel mai bun medicament în funcție de configurația lor genetică sau de sub categoria specifică a bolii de care suferă. Medicii au astfel posibilitatea de a evita să prescrie medicamente (sau doze) care ar putea produce efecte secundare grave la anumite categorii de pacienți.

Medicina personalizată sugerează, chiar și în rândurile pacienților care suferă aparent de aceeași boală, cu aceleași simptome, tratamentul individualizat în baza unor teste predictive sau de prognoză. Altfel spus presupune o abordare terapeutică orientată mai mult pe tratamentul individual decât pe cel al unor grupe de pacienți, bazată pe unicitatea clinică, genetică, genomică a fiecărui individ. Acest tip de medicină poate fi definită și ca „folosirea datelor genomice și moleculare pentru o mai bună aplicare a tratamentului țintit, pentru a facilita descoperirea și testarea clinică de noi produși, dar și pentru a ajuta la determinarea predispoziției unei persoane la o anumită boală” [4].

Farmacogenetica (studiul factorilor genetici care determină răspunsul la medicamente) este cel mai important factor al medicinei personalizate. Scopul farmacogeneticii este de a înțelege rolul componentei genetice în răspunsul la o anumită terapie medicamentoasă și de a înțelege apariția efectelor adverse la unii dintre pacienții tratați cu același medicament, de a stabili dozele optime pentru fiecare pacient în parte. Scopul personalizării este ca fiecare pacient să beneficieze de terapia cea mai eficace și cu cât mai puține efecte secundare posibile [8].

Farmacogenomica analizează impactul variațiilor întregului genom al unei persoane asupra efectelor terapeutice ale unui medicament. În farmacogenomică studiul se desfășoară pe două direcții: - analiza genomului pacienților pentru identificarea variantelor genetice ce conduc la modificarea eficacității unui medicament, de exemplu prin decelarea SNP-urilor (Single Nucleotide Polymorfism) și ai altor factori genetici și epigenetici, răspunzători de modificări în căile de metabolizare ale medicamentelor, modificări ale țintelor terapeutice, ale abilității organismului de a activa medicamentul administrat în forma sa inactivă etc. și - studiul bazelor moleculare ale diferitelor maladii cu stabilirea căilor metabolice implicate (a gradului de alterare al acestora) și a țintelor terapeutice [9].

Medicina personalizată presupune cunoașterea și utilizarea unor noi mecanisme la nivel molecular și a unor teste de diagnostic ce permit adaptarea mai bună a tratamentelor și un management mai eficient al bolilor.

În era „postgenom”, există o creștere a numărului de publicații referitoare la identificarea de factori sau profiluri ce pot prezice răspunsul pacientului la anumiți agenți terapeutici. Ceea ce este foarte important și cu o utilitate clinică foarte mare este ca acești factori să poată indica riscul de tumoră reziduală și să indice necesitatea unor tratamente adiționale [7].

Testele folosite în medicina personalizată sunt împărțite în trei categorii, în funcție de obiective: diagnostic diferențial, farmacogenetica clasică, teste de predispoziție genetică. Există deja o serie de teste moleculare care pot identifica mutații în anumite gene ce determină un risc crescut de boală. Două exemple sunt edificatoare: variante ale factorul V Leiden asociate cu riscul crescut de tromboze venoase profunde sau mutații ale genei BRCA1 ce determină un risc crescut (65%) de cancer de sân [5].

Un pionier al genomicii, reputat inovator în biologia sistemelor și promotor al medicinei personalizate, profesorul Leroy Hood, numea medicina viitorului „medicina celor 4P”: Personalizată, Predictivă, Preventivă și Participativă (de fapt ultimele trei atribute sunt caracteristici ale medicinei personalizate): - Personalizată, deoarece adaptează și optimizează furnizarea de servicii medicale (teste și decizii) la profilul genetic al unui pacient și le ajustează la necesitățile sale; - Predictivă, întrucât, prin analiza genomului, stabilește corect evoluția, severitatea și prognosticul bolii unui pacient, precum și predispozițiile (riscurile) unei persoane

la anumite afecțiuni, în special la bolile obișnuite ale adultului; - Preventivă, deoarece, pe baza unor markeri genomici stabili și predictivi, determină măsuri personalizate de profilaxie; păstrarea sănătății va deveni mai importantă decât tratarea bolii; - Participativă, întrucât implică pacientul în acțiunile de evitare a riscului, prin schimbarea stilului de viață și/sau aplicarea unor mijloace terapeutice preventive [6].

Implementarea medicinei personalizate, cu scop diagnostic și terapeutic, este cert o acțiune de durată care implică numeroși factori: cercetarea științifică medicală, industria diagnostică și farmaceutică, medicii, asigurătorii de servicii medicale, pacienții ș.a.

Medicii sunt (sau ar putea fi) în momentul de față în posesia unor astfel de instrumente pentru a ridica standardul de îngrijire, atât sub aspectul diagnosticului, cât și al tratamentului. Forma cea mai tangibilă a acestei dezvoltări este introducerea biomarkerilor. Testele bazate pe biomarkeri îi permit în prezent practicianului să identifice devreme și specific boala (markeri de diagnostic) și prin aceasta să-și elaboreze strategiile terapeutice. Exemple de acest fel sunt testul de exprimare multigenică pentru cancerul colic și mamar (Oncotype DX[®]) și multibiomarkerul pentru poliartrita reumatoidă Vectra DA[®]. Predicția răspunsului la tratamentul farmacologic este de asemenea posibilă prin biomarkeri, cum ar fi de exemplu identificarea persoanelor HER2+, care sunt mai probabil receptive la tratamentul cu transtuzumab (Herceptin[®]), testul de analiză a mutației BCR-ABL, pozitiv la persoanele care rezistă la imatinib (Gleevec[®]), sau testul de predicție pentru răspunsul la medicație în cancerul cerebral, de colon și ovar (Predict MDX[®]) [8].

Transformările potențiale ale îngrijirii medicale se vor face treptat și vor fi lente, dar profunde. Etapa de tranziție implică mai multe acțiuni.

O problemă importantă pe care o aduce abordarea personalizată în medicină o constituie instruirea medicilor și informarea pacienților. Medicii vor trebui instruiți într-un număr de discipline pentru a înțelege și a putea utiliza toate instrumentele sofisticate pe care le vor avea la dispoziție pentru medicamentele personalizate. Odată instruiți, aceștia vor trebui să aibă acces la facilitățile de diagnostic și de tratament pentru a asigura această asistență în conformitate cu principiul UE al egalității accesului la sistemele de sănătate și cu cel al accesului universal la medicamente.

Deși de mulți ani în învățământul medical au fost introduse materii de profil – genetica și biologia moleculară – abia recent acestea au fost nevoite să-și schimbe structura tematică, sub presiunea dezvoltării accelerate a științelor biologice. În lume, se face simțită din ce în ce mai mult temerea că instruirea viitorilor medici în aceste arii de mare interes lasă loc diversificării și aprofundării.

Educația genomică a studenților, rezidenților și medicilor devine o prioritate pentru a deprinde cunoștințe, aptitudini și atitudini necesare pentru a folosi cu succes potențialul medicinei genomice. Medicii vor trebui să înțeleagă utilitatea testelor genomice (ce vor deveni o metodă importantă de explorare în practica medicală), să le interpreteze corect și să aplice rezultatele lor în decizii medicale adecvate [10].

În mod clar va exista loc și pentru alte tehnologii și terapii, precum și pentru alte inovații. În contextul descris, există așteptări ca medicina personalizată bazată pe informații genomice să ofere beneficii clare pentru sănătatea publică. Aceasta are potențialul de a furniza soluții mai bine ajustate pentru diferite grupuri de pacienți.

Medicina personalizată ridică și probleme de ordin social și chiar etic. Este evident că prețul ridicat al acestor mijloace va fi discriminator pentru o largă categorie de bolnavi și este sigur că în multe țări societatea nu va putea rambursa această categorie de servicii. În plus, există temerea persoanelor cărora li se va putea afla profilul genetic în perspectiva morbidă, că vor fi discriminați, de exemplu la angajare sau în raport cu asigurările de sănătate [1].

Una dintre barierele în implementarea acestui concept poate reprezenta și cultura. Este de așteptat că, odată ce valoarea adăugată obținută din implementarea medicinei personalizate va fi demonstrată, ritmul implementării și chiar nivelul de acceptare al schimbării comportamentelor să nu fie în egală măsură susținut de către toate culturile [2].

Majoritatea aspectelor etice ale medicinei personalizate derivă din componente ale farmacogeneticii, screening-ului genetic și impactului asupra îngrijirilor de sănătate. De asemenea, este de așteptat să apară probleme privind asigurarea de sănătate, pe măsură ce companiile de asigurare pot crește nivelul primelor de asigurare bazate pe date noi privind susceptibilitatea bolilor. În acest context, intervenția statului trebuie să fie prompt introdusă, pentru a asigura populația că toți cetățenii vor beneficia pe termen lung de serviciile de asigurare a sănătății. Înțelegerea efectelor sociale ale genomicii reclamă o analiză a căilor prin care informațiile genetice, alături de o abordare genetică a îngrijirii bolii, pot produce schimbări în viața individuală, în cadrul oferit de familie și comunitate, precum și în cadrul social și de muncă. Aceste informații genetice vor conduce la măsuri pentru prevenirea stigmatizării și discriminării diferitelor populații în funcție de originea etnică [10].

Concluzie

Medicina personalizată, în general, are potențialul de a îmbunătăți radical asistența medicală. Dacă vom eșua sau refuza să introducem beneficiile medicinei personalizate în îngrijirea bolnavilor, vom continua să înregistrăm eșecuri terapeutice, iar multe persoane vor suferi morbidități și chiar decese evitabile. Succesul medicinei personalizate va depinde în mare măsură de percepția și acceptarea din partea societății a raportului beneficiu/risc implicat de testarea farmacogenetică.

Bibliografie

1. Buchanan A., Califano A., Kahn J., McPherson E., Robertson J. and Brody B., *Pharmacogenetics: ethical issues and policy options*, Kennedy Institute of Ethics J., 12, 1, pp. 1–15, 2002
2. Chen J.Y., Xu H., Shi P., Culbertson A., Meslin E.M.; *Ethics and Privacy Considerations for Systems Biology Applications in Predictive and Personalized Medicine*; Chapter 1; DOI: 10.4018/978-1-60960-491-2.ch001; <http://www.igi-global.com/viewtitle.aspx?titleid=52309&sender=e6b212b2-3fea-499c-8e37-7f2f2cf1d0be>
3. Hamburg MA, Collins FS, *The path of personalized medicine*, N Engl J Med 2010, 363: 301-304
4. Jain K.K.; *Textbook of Personalized Medicine*; ISBN 978-1-4419-0768-4 e-ISBN 978-1-4419-0769-1; DOI 10.1007/978-1-4419-0769-1; Springer Dordrecht Heidelberg London New York; Library of Congress Control Number: 2009928619
5. Kahn J. Race, *Pharmacogenomics, and Marketing: Putting BiDil in Context*, The American Journal of Bioethics, 6, 5, pp. 21-23, 2006
6. Lesko L.J., Woodcock J., *Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspective*, The Pharmacogenomics Journal, 2, pp. 20-24, 2002
7. Quincy Y, “*Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development*”, Humana Press, 2008
8. Roses A.D., *Pharmacogenetics and the practice of medicine*, Nature, 405, pp. 857-865, 15 June, 2000
9. Shastry BS, *Pharmacogenomics and the concept of personalized medicine*, Pharmacogen J 2006, 6: 16-21
10. Vaszar L.T., Rosen G.D., Raffin T.A., *Pharmacogenomics and the challenge to privacy*, *The Pharmacogenomics Journal*, 2, pp. 144-147, 2002