

**Medycyna
personalizowana.
Mity, fakty, rekomendacje**

**Redakcja
Adam Fronczak**

Łódź 2016

Redakcja naukowa: Adam Fronczak

Korekta językowa: Małgorzata Fronczak

Skład i łamanie: Agnieszka Zytka

Projekt okładki: Marcin Szadkowski

©Copyright: Plexus s.c., ul. Tkacka 32 b, 90-156 Łódź

Druk: HOLOGRAF Sp. z o.o., 42 681 02 29; www.holograf.pl

ISBN: 978-83-7637-376-8

Publikacja sfinansowana przez Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA

Spis treści

- 7 Adam Fronczak
Wstęp
- 11 Dorota Kaleta
Rozdział I, **Miejsce medycyny personalizowanej w koncepcji zdrowia publicznego**
- 19 Maria Sęsiadek, Michał Witt, Błażej Misiak
Rozdział II, **Zastosowanie osiągnięć medycyny personalizowanej w praktyce klinicznej**
- 49 Agnieszka Pluta
Rozdział III, **Miejsce medycyny personalizowanej w nowotworach układu krwiotwórczego**
- 59 Artur Kowalik
Rozdział IV, **Diagnostyka w medycynie personalizowanej**
- 77 Artur Kowalik
Rozdział V, **Paradygmat ciągłości opieki, a medycyna personalizowana w obecnym systemie opieki zdrowotnej**
- 89 Barbara Jaworska-Łuczak
Rozdział VI, **Modele oceny farmakoekonomicznej procesu terapeutycznego w terapiach celowanych**
- 97 Barbara Jaworska-Łuczak
Rozdział VII, **Rozwiązania finansowe – warunek dostępu do medycyny personalizowanej**
- 107 Marta Gadomska-Gołąb, Gerard Karp
Rozdział VIII, **Środowisko prawne dla medycyny personalizowanej – wybrane aspekty**

- 123 Adam Fronczak
Rozdział IX, **Perspektywa rozwoju medycyny
personalizowanej w Polsce**
- 129 **Noty biograficzne**

Medycyna zawsze pozostanie sztuką, gdyż lekarze będą mieć do czynienia z indywidualnym, zróżnicowanym człowiekiem, a nie z uogólnionym modelem.

Antoni Kępiński

Wstęp

Medycyna personalizowana to całkiem nowe podejście do procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Od wielu wieków nauczając medycyny stosowaliśmy ujednoczenia, łączenie podobnych chorób i ich objawów w jednolite grupy, a wszystko w celu efektywnego przyswajania wiedzy medycznej, która szczególnie w naszych czasach rozrasta się w tempie geometrycznym. Jednak dążenie do osobistego i indywidualnego leczenia chorego było bardzo wyraźną potrzebą zarówno u pacjenta jak i lekarza. Doświadczony lekarz wie, że KAŻDY CHORY CHORUJE INACZEJ. Kiedyś znaliśmy chorobę nowotworową – rak płuca, później poznaliśmy jego kilka typów o zróżnicowanej podatności na rodzaj stosowanego leczenia, a dziś znamy kilkadziesiąt podtypów tej choroby. Czy leczenie sprzed 20-30 lat może być nadal stosowane? Tempo rozwoju wiedzy o chorobach wymaga powstawania nowych technologii terapeutycznych. Możemy leczyć coraz efektywniej, ale tylko wówczas, kiedy mamy wiedzę, dostęp do leków i właściwe finansowanie. Musimy podjąć poważną dyskusję o kształcie naszej służby zdrowia, o jej kondycji, możliwościach i nadziejach.

Rozwój nauki, nowoczesne technologie badania genomu dostarczają nam niezbędnej wiedzy do tego, aby zdecydowanie efektywniej leczyć chorych. W niniejszym opracowaniu autorzy przedstawiają wieloaspektowość medycyny personalizowanej, jej niekwestionowany dynamiczny rozwój i próbują nakreślić perspektywy jej rozwoju w Polsce. Ciekawe spostrzeżenia dotyczą kontekstu zdrowia publicznego. Czy działania populacyjne z zakresu zdrowia publicznego mają przełożenie na indywidualny proces diagnostyczno-terapeutyczny? Czy znajdziemy wzajemne powiązania i czy zdrowie publiczne nabierze nowego kształtu ?

W kilku rozdziałach autorzy zagląдают głęboko do wnętrza organizmu chorego i zapoznają nas z problematyką badań molekularnych, ich wieloaspektowością i interpretacją, która oznacza często perspektywę efektywnego leczenia lub czasem niestety jego braku. Zapoznujemy się z najnowszymi osiągnięciami

medycyny „szytej na miarę”. Autorzy przedstawiają nowoczesną diagnostykę i leczenie chorób hematologicznych, onkologicznych i rzadkich, wszędzie rzetelnie przedstawiając ich genetycznie uwarunkowany rodowód. Czytelnik dozna ogromnej satysfakcji zapoznając się z możliwościami, które daje nam poznanie ludzkiego genomu, jego aberracji i konsekwencji jakie się jawią dla każdego z nas.

Bardzo ważnym rozdział napisali znakomici prawnicy, którzy dokonali syntetycznego, analitycznego przeglądu aktów prawnych regulujących możliwość zaglądania do wnętrza naszego klucza istnienia jakim jest materiał genetyczny każdego z nas. Czy nasz genom jest prawnie chroniony? Czy wiedza, którą gromadzimy dzięki tym badaniom nie stanie się towarem, który ktoś chętnie kupi lub być może wykradnie? Pytań jest wiele, a odpowiedzi nie zawsze precyzyjne i satysfakcjonujące.

Bez oceny farmakoekonomicznej procesów terapeutycznych w nowoczesnej Polsce nie ma możliwości wydatkowania środków publicznych. W niniejszym opracowaniu znajdziecie Państwo próbę odpowiedzi na pytanie jak tego dokonują inni i jak możemy tego dokonać my. Czy nasz narodowy, bogaty płatnik jest w stanie sfinansować medycynę personalizowaną? Czy badania genetyczne uzyskają status niezbędnych, finansowanych szeroko ze środków publicznych? Myślę, że stara polska maksyma, że „tanie jest drogie” w wielu omawianych tu obszarach znajduje swoje potwierdzenie. Mówią o tym lekarze klinicyści wskazując, że niektóre terapie tzw. I linii są wysoce nieskuteczne. Czy mamy prawo opóźniać dostęp do efektywnego leczenia powodując wiele objawów niepożądanych u ciężko chorych?

Walka z mitami o gigantycznych kosztach czy też kreowaniu popytu na ten rodzaj świadczeń przez firmy farmaceutyczne polegać powinna na rzetelnej, przekrojowej analizie porównawczej nowych i starych metod leczenia i ich efektów w postaci długości i jakości życia w chorobie, ocenie objawów niepożądanych i efektywności kosztowej. Nieprawdziwe opinie to efekt nieznamomości problemu i niechęć do nowych wyzwań, które są immanentnie związane z permanentnym postępem.

Podjmując się napisania tych kilku rozdziałów o medycynie personalizowanej autorzy mieli świadomość, że poruszają się po gruncie całkiem niestabilnym. Początki wdrażania każdej nowej idei są trudne, ale jesteśmy świadomi tego, że

mamy obowiązek mówić o lepszej medycynie, skuteczniejszej, dającej nie tylko nadzieję, ale dłuższe przeżycie większej liczby chorych w możliwie dobrym stanie ogólnym. Walko o życie i zdrowie chorych to prawdziwy sens wykonywania zawodów medycznych. A jeśli możemy zrobić coś lepszego dla chorych to zróbmy to. Wszyscy odczujemy satysfakcję i sens pracy, a pacjenci będą zdrowsi.

dr hab. Adam Fronczak

ROZDZIAŁ I

Miejsce medycyny personalizowanej w koncepcji zdrowia publicznego

Dorota Kaleta

Definicje zdrowia publicznego ulegały pewnym modyfikacjom na przestrzeni lat. Ewaluowało też myślenie kategoriami zdrowia publicznego w systemach ochrony zdrowia. Jednak większość elementów pozostała do dziś aktualna i mimo różnic w sformułowaniach i szczegółach koncepcje funkcjonujące w literaturze przedmiotu nie różnią się istotnie co do treści i zakresu [1]. Według Winslowa (1920 r.) zdrowie publiczne to nauka i sztuka służąca zapobieganiu chorobom, poprawie i przedłużaniu życia, zdrowia i witalności fizycznej i psychicznej jednostek poprzez zorganizowane działania zbiorowe ukierunkowane na: poprawę stanu zdrowotnego środowiska, walkę z chorobami, które przedstawiają największe zagrożenia, edukację jednostek w zakresie reguł higieny osobistej, organizowanie świadczeń i usług medycznych i pielęgniarских, mając na uwadze wczesną diagnostykę i leczenie zapobiegawcze, wdrażanie środków i rozwiązań socjalnych, które gwarantowałyby każdej jednostce danej zbiorowości poziom życia umożliwiający podtrzymanie zdrowia [2]. Natomiast w latach siedemdziesiątych XX wieku powstała idea tak zwanego Nowego Zdrowia Publicznego, które jest nauką i kompleksowym postępowaniem zmierzającym do zachowania i umacniania zdrowia ludności w wymiarze makrospołecznym i lokalnym. Podstawą tego postępowania jest naukowe rozpoznawanie zdrowia i potrzeb zdrowotnych zbiorowości oraz inicjowanie i organizowanie skoordynowanych wysiłków instytucji rządowych, samorządowych i pozarządowych w celu osiągnięcia pożądaných standardów zdrowia. Cel ten uzyskuje się poprzez wdrażanie

podstawowych funkcji zdrowia publicznego, a zwłaszcza przez kształtowanie nawyków zdrowego stylu życia, realizację programów promocji zdrowia, zapobieganie zakaźnym i niezakaźnym chorobom o znaczeniu społecznym, kontrolę czynników ekologicznych, tworzenie sprzyjających zdrowiu warunków społeczno-ekonomicznych oraz zapewnienie powszechnego i równego dostępu do opieki medycznej” [3]. Jak stwierdza Miller i wsp. taka koncepcja zdrowia publicznego wskazuje dwa obszary działań: wymaga gromadzenia danych i informacji charakteryzujących całokształt warunków determinujących zdrowie populacji, a także staje się obszarem mobilizowania i uruchamiania zasobów koniecznych do realizacji celów zdrowotnych [1]. Dla celów praktycznych identyfikuje się dwie podstawowe grupy funkcji zdrowia publicznego w tym działania na rzecz ogółu ludności [4] włączając: monitorowanie stanu zdrowia populacji; walkę z chorobami o znaczeniu społecznym, wypadkami i urazami; identyfikację i zwalczanie zagrożeń zdrowotnych w środowisku, miejscu zamieszkania, pracy, w żywności i wodzie; nadzór epidemiologiczny, kontrolę laboratoryjną chorób zakaźnych - w tym zawleczonych z zagranicy - oraz zagrożeń środowiskowych; promocję zdrowia, organizację aktywnego współuczestnictwa społeczeństwa w działaniach na rzecz zdrowia, determinanty zdrowia i choroby; zarządzanie opieką zdrowotną, ekonomikę zdrowia, systemy organizacji i finansowania ochrony zdrowia; ocenę jakości świadczeń zdrowotnych, zagadnienia prawne w medycynie, bioetykę, orzecznictwo lekarskie. Drugą ważną grupę funkcji i zadań zdrowia publicznego stanowią działania na rzecz indywidualnych osób, do których zalicza się: profilaktykę indywidualną, organizację służb zapobiegawczych, np. szczepienia ochronne, profilaktykę zakażeń szerzących się drogą kontaktów seksualnych, planowanie rodziny; profilaktykę i leczenie chorób o znaczeniu społecznym takich jak choroby zakaźne i choroby cywilizacyjne; organizację czynnego poradnictwa dla grup wysokiego ryzyka zachorowania; podstawową opiekę zdrowotną, pomoc medyczną dla bezdomnych i innych osób pozbawionych dostępu do świadczeń zdrowotnych; organizację opieki zdrowotnej finansowanej przez instytucje pozarządowe.

Współcześnie wyzwaniem dla medycyny prewencyjnej i zdrowia publicznego stanowią niezakaźne choroby cywilizacyjne. Wśród zagrożeń zdrowia w Polsce dominują przewlekłe choroby niezakaźne określane także mianem chorób cywilizacyjnych ze względu na silne powiązane z warunkami i stylem życia

współczesnej cywilizacji (choroby układu krążenia, w tym zwłaszcza choroba niedokrwienna serca i udary mózgu; nowotwory złośliwe, zwłaszcza rak płuca, rak sutka, rak szyjki macicy, rak jelita grubego, rak prostaty; nienowotworowe choroby układu oddechowego, zwłaszcza pochp; zaburzenia psychiczne).

Skuteczne eliminowanie przewlekłych chorób niezakaźnych wymaga uwzględnienia szerokiej grupy czynników mających wpływ na stan zdrowia ludności zarówno w obszarze zdrowia (biologii, genetyki, zachowań i stylu życia), w obszarze środowiska (czynniki ekonomiczne, społeczne, kulturowe i fizyczne) oraz obszarze organizacji systemu ochrony zdrowia. Skuteczną drogę do ograniczenia przewlekłych chorób niezakaźnych wyznacza identyfikacja czynników powodujących lub przyspieszających wystąpienie przewlekłych chorób cywilizacyjnych oraz zorganizowanie skutecznych działań prewencyjnych. Istotnym elementem jest również odpowiednia dostępność opieki medycznej i doskonalenie metod leczenia. Dotychczasowe działania i tradycyjne podejście do procesu diagnostyczno-terapeutycznego są jednak nie wystarczająco efektywne i wyraźna jest potrzeba ich optymalizacji.

Od czasu mapowania ludzkiego genomu w 2003 roku nastąpił ogromny postęp w zrozumieniu molekularnych i genetycznych ścieżek leżących u podstaw ludzkiego zdrowia i choroby. Nabycie nowej wiedzy w połączeniu z szybkim postępem w sekwencjonowaniu genetycznym i badaniach genetycznych, a także gwałtowny rozwój nowych technologii stale zwiększa potencjał w dostarczaniu lepszej opieki zdrowotnej [5]. Tak zwana medycyna personalizowana dostarcza nowych informacji, które mogą udoskonalić opiekę zdrowotną dzięki możliwości szerokiego prowadzenia badań przesiewowych i stawiania wczesnej diagnozy oraz poprzez bardziej skuteczne programy profilaktyczne i większą precyzję w leczeniu choroby. Ta „personalizacja” opieki zdrowotnej zdobyła światową uwagę. W celu ułatwienia realizacji tego nowego podejścia do służby zdrowia powstają różne strategie. Na przykład, precyzyjna medycyna ma na celu stworzenie nowej taksonomii chorób opartych na biologii molekularnej, w celu poprawy klasyfikacji chorób i opieki zdrowotnej [6,7]. Medycyna stratyfikowana dzieli pacjentów na grupy w oparciu o ich genetycznie uwarunkowane ryzyko wystąpienia chorób lub ich reakcje na leczenie, w celu zaoferowania pacjentom leczenia celowanego - konkretnie dopasowanego do danej grupy [8]. Medycyna personalizowana ma na celu wykorzystanie informacji na temat genotypu danej

osoby do podejmowania decyzji dotyczących profilaktyki, diagnostyki i leczenia [6]. Wymienione działania posiadają wspólny cel: zapewnienie „odpowiedniemu pacjentowi odpowiedniego leku w odpowiedniej dawce w odpowiednim czasie” [9]. Produkcja, integracja i wykorzystanie informacji genetycznej i genomu w służbie zdrowia wymaga znaczących zmian w sposobie organizacji opieki zdrowotnej oraz sposobu dostarczania opieki zdrowotnej jednostce. Ostatnie doniesienia na temat medycyny precyzyjnej [6], medycyny stratyfikowanej [8], oraz medycyny personalizowanej [10] podkreśliły działania, które powinny zostać podjęte w celu umożliwienia sprawnego włączenia informacji genetycznej do opieki zdrowotnej i tym samym, ułatwienia przejścia do medycyny personalizowanej. Raporty te dostarczają praktycznych zaleceń dla naukowców, pracowników zdrowia, polityków i firm farmaceutycznych [8-11]. Na przykład, badacze są zachęceni do rozwijania infrastruktury służącej do zarządzania danymi potrzebnymi do obsługi rosnącej ilości danych uzyskiwanych z sekwencjonowania genetycznego, dostawcy opieki zdrowotnej powinni tak przeorganizować swoje usługi kliniczne, aby umożliwić integrację genetycznych i molekularnych informacji w elektronicznych kartach zdrowia pacjentów, a firmy farmaceutyczne są zachęcane do identyfikacji i kwalifikowania szeregu nowych biomarkerów, które wskazują odpowiedź kliniczną [11]. Należy uwzględnić także istotne kwestie moralne, etyczne, prawne i finansowe. Skuteczna integracja genetycznej i genomowej informacji w ochronie zdrowia zależy również od postawy innej ważnej grupy zainteresowanych, a mianowicie od społeczeństwa. Tymczasem prawie 10 lat po zdefiniowaniu pojęcia genomiki w dziedzinie zdrowia publicznego (public health genomics - PHG) jako „odpowiedzialnego i skutecznego transponowania wiedzy opartej na technologii oraz badaniach genomu przeniesione i implementowane do polityki publicznej, zdrowotnej i usług zdrowotnych na rzecz poprawy zdrowia społeczeństwa”, wciąż eksperci z zakresu zdrowia publicznego i medycyny stoją przed dylematem jak wdrożyć genomikę, medycynę personalizowaną do praktyki zdrowia publicznego [12,13].

Istnieje pięć głównych powodów, które mogą wyjaśniać, dlaczego postęp zachodzi tak wolno. Po pierwsze, z filozoficznego punktu widzenia, wprowadzenie ostatnich odkryć genomu do praktyki zdrowia publicznego zmagają się z mianem paradoksu. Misją zdrowia publicznego jest bowiem poprawa zdrowia z punktu widzenia całego społeczeństwa, a jego jednostką interwencji jest po-

pulacja, indywidualne podejście do medycyny personalizowanej wydaje się być w sprzeczności z koncepcją zdrowia publicznego. Po drugie, w ciągu dziesięciu lat po pierwszym sekwencjonowaniu genomu ludzkiego, nadal relatywnie niewiele zastosowań wskazuje na to, że wprowadzenie pewnych testów genetycznych na poziomie populacji doprowadziło do poprawy stanu zdrowia, z wyjątkiem programów badań przesiewowych dla noworodków. Po trzecie, w dobie malejących zasobów, w tym finansowych, pojawia się obawa, że nowe technologie mają potencjał do odbierania bardzo potrzebnych środków na to, co można zrobić w dostarczaniu podstawowych usług w zakresie zdrowia publicznego, o ugruntowanej skuteczności i efektywności. Po czwarte, większość publicznych placówek ochrony zdrowia nie posiada nadal wiedzy niezbędnej, aby szybko wdrożyć pojawiające się informacje genomowe do swoich programów. Wreszcie, jeszcze nie udało się w dużej mierze wykazać skuteczności behawioralnych interwencji opartych na wiedzy o dziedziczeniu ryzyka. Ponadto obietnica bardzo szybkiej integracji odkrycia genomu i praktyki zdrowia publicznego zdaje się być złożona częściowo na wyrost. Ponadto istnieje obawa, że jeśli nie dojdzie do zmian paradygmatu w świadczeniu usług w dziedzinie zdrowia publicznego, który bierze pod uwagę dane z genomu w stratyfikacji ryzyka, to szansa na zmianę i skuteczne ograniczenie przewlekłych chorób niezakaźnych może zostać oddalona w czasie. Szybkie i tanie sekwencjonowanie genów może obecnie zidentyfikować osoby będące nosicielami rzadkich mutacji predysponujących do chorób, którym można zapobiec. Dotyczy to na przykład stosowania testów genu BRCA1 i 2 w badaniu dziedzicznego raka piersi: połączone występowanie tych mutacji występujące u 0,2- 0,3% ogólnej populacji, podwyższa o 70% ryzyko zaistnienia raka piersi i raka jajnika. Również cztery geny związane z wystąpieniem syndromu Lyncha są obecne u 0,2% pacjentów i zwiększają o 80% ryzyko raka jelita grubego. Mimo, że korzyści dla zdrowia publicznego płynące z badań przesiewowych przeprowadzanych dla rzadkich chorób mogą wydawać się paradoksem, wczesne wykrywanie nośników chorób może powodować duże korzyści w zakresie redukcji umieralności z powodu chorób nowotworowych, które do tej pory były rozpoznawane przez pojawienie się objawów u pacjentów lub rozwój danej choroby u członków ich rodzin. W przypadku raka piersi, istnieją algorytmy, oparte na historii rodziny, pozwalające na ocenę tego, czy kobieta powinna otrzymać poradę genetyczną, a jeśli jest to wskazane, badania

genetyczne. Narzędzia te jednak nie są systematycznie stosowane w podstawowej opiece zdrowotnej.

Nawet jeśli kliniczna przydatność korzystania z genomu została udokumentowana, tak jak w powyższych przykładach, nie ma prawie żadnych badań oceny skuteczności realizacji wdrożenia takich rozwiązań. Wymaga to znacznych inwestycji i interdyscyplinarnego podejścia. Fundusze w dziedzinie zdrowia są raczej przyznawane na badania innowacyjne, odkrywcze niż na badania wdrożenia odkrytego już rozwiązania, którego celem jest ocena procesu decyzyjnego, potrzeb edukacyjnych dostawców służby zdrowia, pacjentów i społeczeństwa, ocena opłacalności i ocena stanu zdrowia populacji. To czego teraz potrzebujemy, z punktu widzenia zdrowia publicznego, to przyspieszenie wdrażania opartego na dowodach badania udowadniającego, że korzystanie z metody genomowej w celu identyfikacji osób wysokiego ryzyka przyniesie tym pacjentom duże korzyści płynące z zaproponowanych działań prewencyjnych. W ostatnich latach mówi się też o fundamentalnym wyzwaniu w praktyce zdrowia publicznego, które bierze pod uwagę dwa główne czynniki nauki genomowej i wyzwań społecznych, które stawiają indywidualną autonomię w centrum procesu. Jeśli eksperci zdrowia publicznego nie uwzględnią i nie rozpoznają interakcji czynników środowiskowych i społecznych z genomiką i innymi uwarunkowaniami biologicznymi, lub nie rozumieją możliwości i wyzwania stratyfikacji populacji, praktyka zdrowia publicznego w najbliższych dziesięcioleciach będzie znacznie zubożała. Wzmianka o personalizowanej opiece zdrowotnej w nowo opublikowanym programie ramowym UE w zakresie badań naukowych i innowacji – Horizon 2020, ma na celu wspieranie badań nowego modelu organizacji opieki zdrowotnej prezentującego indywidualne podejście do medycyny, który może być wykorzystany przez polityków i decydentów.

W świetle dostępnych danych medycyna personalizowana może rzeczywiście być istotna dla zdrowia publicznego i zająć ważne miejsce w jego koncepcji. Istnieje jednak głęboka przepaść pomiędzy aktualną zdolnością do szczegółowego badania ludzkiego genomu, a możliwością korzystania z uzyskanych informacji w celu poprawy zdrowia i w sytuacji tej bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy zdrowie publiczne jest w stanie sprostać temu wyzwaniu? [13,14,15]

Piśmiennictwo:

1. Miller M., Zieliński A.: Zdrowie publiczne - misja i nauka. *Przegl. Epidemiol.* 2002; 56: 547–57.
2. The future of Public Health, Committee for the Study of the Future of Public Health, Institute of Medicine. National Academy Press. Washington D.C. 1988.
3. Frank J., Bobadilla J.L., Sapielveda J., Rosenthal J., Ruelas E. A conceptual model for Public Health Research. *PAHO Bulletin.* 1988; 22: 60–71.
4. Leowski J. Funkcje zdrowia publicznego [w:] *Zdrowia Publiczne.* 2011: 382–386.
5. Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* 2001; 19: 491–496. Stefania Boccia. Why is personalized medicine relevant to public health? *European Journal of Public Health*, Vol. 24, No. 3: 349–350.
6. Budin-Ljøsne I., Harris J.R. Ask Not What Personalized Medicine Can Do for You – Ask What You Can Do for Personalized Medicine. *Public Health Genomics* 2015; 18: 131–138.
7. Committee on a Framework for Development of a New Taxonomy of Disease; National Research Council of the National Academies: *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network of Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease.* Washington, The National Academies Press, 2011.
8. The Academy of Medical Sciences: *Realising the Potential of Stratified Medicine*, 2013.
9. U.S. Food and Drug Administration: *Paving the Way for Personalized Medicine*, 2013.
10. European Science Foundation: *ESF Forward Look: Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of diseases (iPM).* 2012.
11. The European Association for Bioindustries (EuropaBio): *Personalised Medicine: Status Quo and Challenges.*
12. Boccia S. Why is personalized medicine relevant to public health? *European Journal of Public Health*, Vol. 24, No. 3: 349–350.
13. Bellagio Statement. *Genome-based Research and Population Health. Report of an expert workshop held at the Rockefeller Foundation Study and Conference Center, 4–20 April 2005.* Italy: Bellagio, 2005.
14. Burke W. i wsp. Extending the reach of public health genomics: What should be the agenda for public health in an era of genome-based and “personalized” medicine? *Genet. Med.* 2010; 12(12): 785–791.
15. Khoury M.J., Gwinn M., Ioannidis J.P.A. The emergence of translational epidemiology: from scientific discovery to population health impact. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172: 517–524.

ROZDZIAŁ II

Zastosowanie osiągnięć medycyny personalizowanej w praktyce klinicznej

Maria Małgorzata Sąsiadek, Michał Witt, Błażej Misiak

Medycyna personalizowana, czyli oparta na znajomości patogenezы molekularnej zmian u pojedynczego pacjenta powala na optymalizację leczenia, zarówno w aspekcie medycznym, gdyż umożliwia zastosowanie terapii, która będzie potencjalnie najbardziej skuteczna, jaki w aspekcie ekonomicznym, gdyż pozwala na zastosowanie właściwego leczenia, czyli na uniknięcie wydatków spowodowanych leczeniem nieskutecznym.

Koncepcja medycyny personalizowanej/medycyny precyzyjnej opiera się na dokładnej znajomości molekularnych podstaw patogenezы chorób, która pozwala na zastosowanie terapii celowanej, ukierunkowanej na zablokowanie kluczowego mechanizmu w rozwoju choroby. Za autora tej koncepcji uważany jest Paul Erlich (laureat nagrody Nobla w 1908r), którego koncepcja leczenia przyczynowego („magic bullet”) stała się inspiracją do poszukiwania markerów definiujących cele celowanej terapii w leczeniu różnych chorób [1].

Rozwój technik badań molekularnych, zarówno proteomicznych, jak i genomicznych, a szczególnie technik sekwencjonowania DNA takich jak sekwencjonowanie całogenomowe i eksomowe, technik badania rearanżacji nierównoważonych genomu (arrayCGH), czy też badań całogenomowych dla oceny ekspresji genów pozwolił na identyfikację markerów, które umożliwiają zdefiniowanie potencjalnego „celu” molekularnego, na który należy ukierunkować leczenie u pacjenta dla osiągnięcia optymalnego efektu terapeutycznego. Jednocześnie rozwój ten pozwolił na identyfikację mechanizmów modulujących indywidual-

na odpowiedź na stosowane leczenie oraz na opracowanie markerów molekularnych tej odpowiedzi dla niektórych leków.

1. Personalizowane podejście do terapii chorób jednogenowych: mukowiscydoza

Choroby układu oddechowego są szczególnie atrakcyjnymi jednostkami dla spersonalizowanej strategii terapeutycznej. Dużo pracy włożono w wypracowywanie takiego podejścia do astmy oskrzelowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) czy wreszcie mukowiscydozy (CF, cystic fibrosis), jako klasycznej, podrećznikowej choroby jednogenowej. Ze względu na swoją stosunkowo bardzo dobrze przebadaną, klarowną genetykę oraz ugruntowane zależności genotyp-fenotyp stała się ona sztandarowym obiektem badań w zakresie personalizowania podejścia leczniczego. Bez wątpienia nie bez znaczenia jest tu również historia nieproporcjonalnie nikłego, w stosunku do poniesionych nakładów finansowych, efektu długoletnich badań nad terapią genową mukowiscydozy, która do tej pory pozostaje chorobą jednoznacznie nieuleczalną, zaś próby leczenia przy użyciu odpowiednio rekombinowanych wektorów wirusowych czy liposomowych nie mają większego praktycznego znaczenia.

Historycznie rzecz ujmując, mukowiscydoza znana jest jako oddzielna jednostka chorobowa od lat 30-tych ubiegłego stulecia. Po spektakularnym odkryciu genu *CFTR* w 1989 roku, jego produkt został zidentyfikowany jako ATP-zależny wielofunkcyjny kanał i transporter jonowy, pełniący w apikalnej błonie nabłonka oddechowego funkcję kanału chlorkowego, transportera anionów (tiocyjaniany, dwuwęglany) oraz regulatora innych białek transportowych (kanał sodowy ENaC, alternatywne kanały chlorkowe) [2]. Dobra znajomość funkcji tego białka daje szersze spojrzenie na zależności poznanych mutacji i ich konsekwencji czynnościowych, pozwalających wyodrębnić pięć klas mutacji genu *CFTR*: klasa I powoduje defekt biosyntezy produktu białkowego (w tym przedwczesne kodony STOP), klasa II powoduje defekty zwijania i dojrzewania produktu białkowego (np. najczęstsza mutacja F508del), klasa III powoduje, że białko *CFTR* zostaje wbudowane do błony komórkowej, lecz przepływ jonów przez taki kanał jest zaburzony (nieprawidłowe bramkowanie, np. G551D), klasa IV powoduje obniżenie przewodności chlorkowej, zaś klasa V to defekty splicingu, pociągające za sobą obniżenie liczby funkcjonalnych cząsteczek białka *CFTR* wbudowywanych do błony komórkowej [3]. Obecnie liczba znanych mutacji

genu CFTR sięga prawie dwóch tysięcy, jednakże charakterystyka funkcjonalna znana jest tylko dla bardzo niewielu z nich.

Przez prawie 80 lat historii leczenia CF średnie przewidywane przeżycie wydłużyło się z kilku miesięcy do prawie 40 lat [4]. Dziś rodzące się dzieci z CF mają szansę przeżyć powyżej 50 lat. Wiąże się to z bezprecedensowym doskonaleniem leczenia mukowiscydozy: od wprowadzenia doustnej suplementacji enzymów trzustkowych (lata 50-te), przez nowoczesne techniki fizjoterapeutyczne oczyszczania drzewa dróg oddechowych, coraz doskonalszą specyficzną antybiotykoterapię (60-te), wprowadzenie wziewnej rhDNazy (90-te), stosowanie wziewnej tobramycyny, azytromycyny, po inhalacji hipertonicznym roztworem soli (druga połowa lat 90-tych). Wszystkie te opcje terapeutyczne stanowią wyłącznie podejście objawowe, w żaden sposób nie będące wycelowane w mechanizm przyczynowy mukowiscydozy, jakim jest dysfunkcja białka CFTR lub innych kanałów/transporterów błonowych [5].

Obecnie jesteśmy świadkami kolejnego kroku w leczeniu CF, który polega na dopasowaniu stosowanego leku do konkretnego genotypu chorego, czyli podaniu leku przyczynowego, wpływającego bezpośrednio na nieprawidłową funkcję białka CFTR. Możliwe stało się to dzięki wyjątkowo dokładnemu poznaniu jego funkcji, co przybliżyło nasze rozumienie zaburzeń, jako przyczynowego patomechanizmu tej choroby. Zastosowano tu małącząsteczkowe modulatory białka CFTR, których działanie zostało wykryte dzięki rozwojowi wysokowydajnych technik identyfikacyjnych. Metody te pozwalają na szybkie badanie tysięcy cząsteczek związków chemicznych i właściwą selekcję tych, których działanie może mieć dalsze znaczenie. Znane obecnie modulatory białka CFTR dzielone są na trzy grupy: potencjatory (wzmacniacze), korektory oraz substancje wpływające na odczyt kodonów STOP [6, 7, 8, 9].

Działanie potencjatorów polega na zwiększeniu przepuszczalności kanałów jonowych; w przypadku wadliwie działającego białka CFTR dotyczy produktów genów mających mutacje klasy III lub IV. Ponieważ dla działania potencjatorów konieczna jest obecność białka wbudowanego do błony komórkowej, nie nadają się do leczenia w przypadku mutacji klasy I i II. Pierwszym wyizolowanym i przebadanym związkiem chemicznym o działaniu wzmacniającym był związek o kryptonimie VX-770, działający specyficznie na mutację klasy III, dokładnie G551D. Jest to mutacja związana z ciężkim, pełnoobjawowym (płucno-brzus-

nym) przebiegiem choroby. Przypisuje jej się pochodzenie celtyckie, w Europie zachodniej częstość jej występowania waha się w granicach 3-5%; w Polsce znanych jest zaledwie pięć przypadków wystąpienia jednej takiej mutacji w genie *CFTR* (nie wykryto u nas homozygot tej mutacji). Wykryto go badając bibliotekę 228.000 związków chemicznych o potencjalnym działaniu na *CFTR*. Środek ten, pod nazwą ivacaftor okazał się skuteczny zarówno *in vitro*, jak *in vivo*.

W układach *in vitro* ivacaftor zwiększał prawdopodobieństwo otwarcia błonowych kanałów jonowych komórek z ekspresją G551D-*CFTR* sześciokrotnie, działając również podobnie na komórki G551D/F508 del, czy nawet homozygotyczne komórki F508 del/ F508 del; najwydajniej jednak działał na komórki G551D/F508 del, przywracając normalną aktywność kanału typu chlorkowego w 50%. Ivacaftor zwiększa również częstość bicia rzęsek nabłonka oddechowego.

Tak zweryfikowana w układzie doświadczalnym *in vitro* cząsteczka skierowana została do prób klinicznych, które również wypadły pozytywnie, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Okazało się, że u chorych z jedną mutacją G551D ivacaftor poprawiał parametry wydolności płuc (FEV1 >10%), masę ciała (>2,5 kg) oraz zmniejszał zaostrzenia choroby płucnej o 50%. Również subiektywne odczucie chorych, mierzone przy użyciu narzędzia kwestionariuszowego, wskazywało na pozytywne działanie ivacaftoru [10].

Korektory białka *CFTR* mają za zadanie zwiększyć liczbę funkcjonalnych cząsteczek białka dostarczonych do apikalnej błony komórkowej. Jedną taką molekułą, VX-809, inaczej lumacaftor, ma zastosowanie u pacjentów z mutacją klasy II, co jest szczególnie istotne ze względu na fakt, że najczęstsza mutacja genu *CFTR* powodująca mukowiscydozę F508del, należy właśnie do tej grupy. Lumacaftor pozytywnie przeszedł próby kliniczne, powodując u pacjentów F508del/ F508del statystycznie istotne (aczkolwiek niewielkie) obniżenie stężenia chlorków w płynie, nie wpływając na FEV1 czy różnicę potencjału nosowego.

Mutacje powodujące powstanie przedwczesnego kodonu STOP, czyli prowadzące do syntezy skróconego łańcucha polipeptydowego, stanowią 5-10% mutacji genu *CFTR* powodujących CF. Występują one z różną częstością w różnych populacjach. Te należące do klasy I mutacje mogą ulec korekcie po zastosowaniu środków „wymuszających” kontynuację translacji po przejściu przez przedwczesny kodon STOP, prowadząc do syntezy białka prawidłowej długości, zachowującego właściwą mu funkcję biologiczną. Do naturalnych czynników

powodujących supresję kodonu STOP należą antybiotyki aminoglikozydowe, z najdokładniej przebadanym ich przedstawicielem na czele, gentamycyną. Bardzo istotnym problemem w tej grupie substancji biologicznie czynnych jest ich wysoka toksyczność, przy stosunkowo małej wydajności.

Obecnie najbardziej zaawansowane są prace z syntetyczną pochodną PTC124, czyli atalurem. W przeprowadzonych próbach klinicznych, ataluren okazał się substancją łatwą do podania, szczególnie dobrze sprawdzającą się u pacjentów pediatrycznych: jego podanie powodowało zwiększenie o 17% ilości nabłonkowych komórek górnych dróg oddechowych wykazujących ekspresję białka CFTR pełnej długości. Wykazano, że ataluren zwiększa transport chlorków w błonie komórkowej o ok. 60% w stosunku do stanu wyjściowego. Uzyskiwano również statystycznie nieistotne pozytywne zmiany FEV1 oraz zmniejszenie odruchu kaszlowego [11].

W chwili obecnej opisane modulatory białka CFTR weszły na rynek w postaci zarejestrowanych leków. Ich rewolucyjne znaczenie, bez względu na często problematyczną skuteczność leczniczą, przy bardzo wysokich kosztach, polega na zaoferowaniu chorym po raz pierwszy w historii medycyny, leków na mukowiscydozę nie objawowych, ale przyczynowych, działających bezpośrednio na biologiczny czynnik sprawczy zaburzeń leżących u podstaw tej patologii. Bez wątpienia największym sukcesem okazało się wprowadzenie do leczenia ivacaftora (nazwa handlowa Kalydeco™). Niestety przeznaczony jest on dla stosunkowo niewielkiej grupy docelowej, gdyż mutacja G551D jest zmianą stosunkowo rzadką. Orientacyjny koszt rocznego leczenia ivacaftorem kształtuje się na poziomie 1 miliona zł. Kolejnym lekiem o nazwie handlowej Orkambi™ jest mieszanina ivacaftora z lumacaftorem, przygotowanym głównie z myślą o chorych z mutacją F508del, którego skuteczność wydaje się nieco niższa niż poprzedniego (jednakże grupa docelowa jest bez porównania większa). Koszt rocznej kuracji nieznacznie niższy niż w przypadku Kalydeco. Ataluren został wprowadzony na rynek pod nazwą handlową Translarna™, głównie jako lek do stosowania w przypadkach mutacji nonsensownych genu dystrofiny, powodujących dystrofię mięśniową Duchenne'a, jednak stosowanie go w analogicznych przypadkach mukowiscydozy jest już tylko kwestią czasu [12, 13].

Zdawać sobie jednak trzeba sprawę, że problematyczna skuteczność wyżej opisanych leków nie pozwala traktować ich jako idealnych leków w mukowiscy-

dozie. Jest to jednak bez wątpienia pierwszy istotny krok na drodze do spersonalizowania terapii tej ciężkiej choroby. Oczywiście, jak to na ogół bywa, obok nadziei z nimi związanej, ich pojawienie się kreuje również nowe problemy. Można sobie wyobrazić, że efektywny (przyszły?) modulator CFTR może całkowicie odmienić życie chorego. Jednak obok potencjalnych dobrodziejstw, trzeba zmierzyć się też z konsekwencjami użycia nowych leków.

Chory prowadzony na modulatorach, który w wyniku nowoczesnej terapii poczuje się dużo lepiej, może zaniechać kłopotliwej i męczącej terapii tradycyjnej, co może wywołać całą kaskadę niekorzystnych skutków. Konieczne będzie przebadanie jak działają modulatory CFTR z jednoczesnym stosowaniem np. antybiotyków. Ponieważ mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową, istotne będzie stwierdzenie skutków działania na różne narządy w długim horyzoncie czasowym, a nie tylko działanie na tkankę docelową (z reguły nabłonek oddechowy) „tu i teraz”; wymaga to dokładnych badań longitudinalnych, których wykonanie z definicji jest długotrwałe i żmudne. Wprowadzenie nowej grupy leków w grupie ciężko przewlekle chorych osób może także wywołać trudne problemy psychologiczne, wcale nie łatwe do przewidzenia i rozwiązania.

2. Personalizowane podejście do terapii chorób wielogenowych, wieloczynnikowych: cukrzyca

Genetyka chorób wieloczynnikowych i wielogenowych, jak sama nazwa wskazuje, jest znacznie bardziej skomplikowana. Klasycznym przykładem jest tu cukrzyca, której wiele różnych odmian dziedziczonych jest w sposób zupełnie różny, a wielokrotnie ciągle jeszcze daleki od poznania i pełnego zrozumienia.

W kontekście medycyny personalizowanej szczególne zainteresowanie wzbudza od lat cukrzyca niemowlęca (neonatal diabetes mellitus, NDM), stosunkowo rzadka forma choroby warunkowana prawdopodobnie jednogenowo, ujawniająca się przed 6 miesiącem życia. Jej częstość występowania ocenia się na 1 na 100.000 żywych urodzeń. W ok 50% przypadków objawy samoistnie ustępują w ciągu kilku miesięcy, stąd nazwa tego podtypu przejściowa cukrzyca noworodków (transient neonatal diabetes mellitus, TNDM); pozostałe chore noworodki mają trwałą cukrzycę (permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM) [14].

Wśród chorych dzieci z PNDM ok. 40% ma aktywowującą heterozygotyczną mutację w genie *KCNJ11* lub *ABCC8*, ponad 10% ma mutacje w genie insuliny (*INS*). Produkty białkowe tych genów to kanały potasowe zależne od ATP (KATP). Uak-

tywnione kanały hamują wydzielanie insuliny, co u dzieci rodzących się z tymi mutacjami jest przyczyną hiperglikemii. Chorych takich do tej pory poddawano standardowej terapii insulinowej. Jednak dzięki zrozumieniu genetycznego mechanizmu leżącego u podstaw PNDM okazało się, że aktywacja tych kanałów jonowych może zostać ograniczona przez zastosowanie doustnych preparatów sulfonilomocznika, który stanowi inhibitor kanałów potasowych ATP-zależnych. Zmiana leczenia, dokonana na podstawie analizy genotypu chorych dzieci, polegająca na zastąpieniu iniekcji insuliny doustnym sulfonilomocznikiem umożliwia uzyskanie natychmiastowej poprawy poziomu glikemii oraz jakości życia chorych [13].

Jest to klasyczny przykład terapii personalizowanej, zależnej od znajomości genotypu chorych dzieci. Jak wykazała analiza ekonometryczna, w tym przypadku prowadzi ona nie tylko do poprawy stanu pacjentów, ale również do istotnych oszczędności w całościowych kosztach leczenia [15]. Niektórzy eksperci sugerują nawet wprowadzenie badania przesiewowego noworodków w tym kierunku [16].

Podobnie sytuacja przedstawia się z cukrzycą MODY (maturity onset diabetes of young), dziedziczącą się w sposób dominujący, o początku przed 25 rokiem życia. Obecnie nazywana jest ona cukrzycą monogenową i powodowana jest mutacjami w jednym z kilkunastu znanych genów. W przypadkach cukrzycy MODY powodowanej mutacjami genów *HNF1A* lub *HNF4A* dobre rezultaty daje leczenie dietetyczne oraz doustnym sulfonilomocznikiem, bez konieczności insulinoterapii opartej na regularnych iniekcjach. Jeszcze korzystniejsze jest stwierdzenie mutacji genu *GCK* jako czynnika sprawczego MODY – w tych przypadkach wyrównanie metaboliczne uzyskiwane jest z reguły wyłącznie w wyniku stosowania terapii dietetycznej [17].

3. Zastosowanie osiągnięć medycyny personalizowanej w onkologii klinicznej

Pojęcie medycyny personalizowanej w onkologii należy rozważać w trzech aspektach:

- 1)** Identyfikacja osób z dziedzicznym zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową (pozwala na ustalenie optymalnego schematu opieki profilaktycznej jak np. zaprojektowanie zindywidualizowanego programu badań profilaktycznych, podjęcie decyzji o profilaktycznym usunię-

ciu zdrowych narządów, zastosowanie chemoprewencji).

2) Charakterystyka zmian molekularnych w komórkach nowotworu (pozwala na ocenę markerów: a) diagnostycznych, tj. wspomagających proces ustalenia rozpoznania; b) prognostycznych - pozwalających na prognozowanie rokowania; c) predykcyjnych – pozwalających na prognozowanie odpowiedzi na zastosowane leczenie).

3) Określenie efektywności biotransformacji leku w organizmie pacjenta (pozwala na indywidualizowanie stosowanych dawek farmaceutyków).

W tym ujęciu pojęcie medycyny personalizowanej/precyzyjnej jest szersze, niż pojęcie leczenia celowanego (targeted therapy), gdyż uwzględnia nie tylko zasady doboru leku o ściśle ukierunkowanym działaniu, ale też indywidualizację dawki leku i ustalenie indywidualne rokowania. W odniesieniu do chorób nowotworowych pojęcie to uzyskuje dodatkowe znaczenie ze względu na heterogenność zmian nowotworowych, a w związku z tym z takimi zjawiskami, jak np. nabywanie oporności na leczenie poprzez selektywną ekspansję komórek niereagujących na zastosowane leczenie.

Obecnie około 20 markerów predykcyjnych i prognostycznych zostało zaakceptowanych przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej [18] dla raka płuc, żołądka, piersi, jelita grubego i prostaty, jako wystarczająco udokumentowane, aby zostać wprowadzone do praktyki klinicznej [19].

W niniejszym opracowaniu przedstawione będzie zastosowanie w praktyce klinicznej metod leczenia, ukierunkowanego na hamowanie „wiodącej” w rozwoju danego guza zmiany genetycznej („drive mutation”). Aspekty wrażliwości na leczenie związane z biometabolizmem leków przeciwnowotworach oraz efektywnością naprawy DNA zostaną omówione w rozdziale poświęconym farmakoterapii. Nie będą przedstawiane metody leczenia, które są w trakcie prób klinicznych ani badania naukowe, których celem jest znalezienie nowych molekularnych „celów” terapeutycznych.

I Genetyczne podstawy transformacji nowotworowej

Proces transformacji nowotworowej jest procesem wieloetapowym i wieloletnim (najczęściej trwa 5-20 lat), u którego podstaw leżą zmiany genetyczne, kumulujące się w komórce i prowadzące do zmiany jej właściwości biologicznych. Zgodnie z klasyczną definicją Weinberga [20] komórki nowotworowe charakteryzują się 8 głównymi cechami biologicznymi: proliferacją niezależną od

sygnałów stymulujących podziały komórki, brakiem reakcji na czynniki hamujące proliferację, brakiem programowanej śmierci komórki, nieśmiertelnością replikacyjną, angiogenezą, aktywacją procesów naciekania i przerzutowania, zmianą metabolizmu energetycznego, „ucieczką” od mechanizmów „nadzoru” immunologicznego.

W myśl teorii klonalnej transformacji nowotworowej rozwój guza polega na klonalnej ekspansji komórek nowotworowych, genetycznej dywersyfikacji proliferujących klonów komórek oraz selekcji klonów komórek o najwyższym potencjale proliferacyjnym z adaptacją do ekosystemu tkankowego [21]. W myśl natomiast teorii macierzystych komórek nowotworowych, komórkami „wiodącymi” transformację nowotworową są nowotworowe komórki macierzyste (cancer stem cells), które stanowią małą (poniżej 1% komórek guza) subpopulację komórek guza o swoistych cechach biologicznych (np. niski potencjał proliferacyjny, brak zdolności do końcowego różnicowania, obecność charakterystycznych markerów powierzchniowych) [22].

Geny, zaangażowane w proces transformacji nowotworowej, w zależności od roli, jaką pełnią w tym procesie dzieli się na geny o penetracji: wysokiej (onkogeny np. *K-RAS*, *N-RAS*, geny supresorowe np. *BRCA1*, *Rb*, *P53*; geny mutatorowe np. *MLH1*, *MLH2*, *MSH6*), średniej (np. *CHEK2*, *NBS1*, *NOD2*) i niskiej (modulują indywidualne ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe i są to np. geny kodujące białka związane z procesami detoksykacji i naprawy DNA jak *GSTT*, *NAT2*, *XPD*, *XRCC3*).

Na każdym etapie procesu transformacji nowotworowej różne geny współdziałają ze sobą w sieciach powiązań „pionowych”, wyrażających się bezpośrednią zależnością tj. aktywacją lub hamowaniem funkcji danego genu położonego poniżej („downstream”), przez gen/geny znajdujące się „powyżej” (upstream) na ścieżce sygnałowej lub też działają „równolegle” modyfikując np. ekosystem guza na poziomie lokalnym (tkankowym) oraz w skali całego organizmu (np. reakcje immunologiczne). Wszystkie znane dotychczas onkogeny oraz geny supresorowe są zaangażowane w regulację więcej niż jednego szlaku i zarówno podlegają regulacji, jak i regulują liczne geny (np. gen *BRCA1* bierze np. udział w regulacji naprawy DNA i regulacji apoptozy, a np. gen *p53* jest regulowany przez kilkadziesiąt genów (upstream genes) i reguluje aktywność również kilkudziesięciu genów (downstream genes).

Charakterystyczną cechą komórek nowotworowych jest niestabilność genetyczna (chromosomowa, mikrosatelitarna i epigenetyczna) prowadząca do kumulacji coraz to nowych zmian genetycznych i epigenetycznych w genomie komórki, a tym samym przyczyniająca się do zaburzeń/zmian ich właściwości biologicznych, a także zdolności do nabierania odporności na stosowane leczenie [23].

II. Medycyna personalizowana a zespoły dziedzicznie uwarunkowanego zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe

W niniejszym opracowaniu przedstawione zostaną wyłącznie zespoły zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe dziedzicznie dominujące.

Uwarunkowane autosomalnie dominująco zespoły zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory rozwijają się zgodnie z hipotezą dwóch uderzeń Knudsona tj. pierwsza mutacja w genie supresorowym lub mutatorowym jest odziedziczona, a druga powstaje „de novo” w komórce somatycznej. Utrata funkcji genu supresorowego lub mutatorowego otwiera drogę do transformacji nowotworowej. Oznacza to, że nosiciele mutacji germinalnych w genach supresorowych/mutatorowych mają wysokie ryzyko rozwoju określonego nowotworu (np. do 40% ryzyka rozwoju raka jajnika do 70rż. dla nosicielek mutacji genu *BRCA1*, czy też do 100% ryzyka rozwoju raka jelita grubego do 45rż. dla nosicieli mutacji genu *APC*). Dla omawianych zespołów jednymi z ważniejszych z klinicznego punktu widzenia cech charakterystycznych są: ryzyko zachorowania dotyczące osób młodych oraz ryzyko rozwoju nowotworu dla nosicieli mutacji dotyczące nie tylko narządu krytycznego (np. raka piersi/jajnika w zespole dziedzicznego raka piersi/jajnika), ale też innych narządów z tzw. spektrum nowotworów dla mutacji danego genu.

Do dziedzicznych, autosomalnie dominująco uwarunkowanych zespołów zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe należą: siatkówczak (mutacja genu *Rb*, zlokalizowanego w chromosomie 13q14); zespół Li-Fraumeni (mutacja genu *p53*, *17p13*), polipowatość rodzinna (mutacja genu *APC*, 5q21); guz Wilmsa (mutacja genu *WT-1*, 11p13); nerwiakowłóknikowatość typu I (mutacja genu *NF1*; 17q11), nerwiakowłóknikowatość typu II (mutacja genu *NF2*; 22q12), zespół Von Hippel-Lindau (mutacja genu *VHL*, 3p25), czerniak dziedziczny (mutacja genu *p16*; 9p21), dziedziczny rak piersi/jajnika (mutacja genu

BRCA1; 17q21/mutacja genu *BRCA2*; 13q12), stwardnienie guzowate (mutacja genu *TSC2*, 16p13)[23].

Identyfikacja nosicieli mutacji krytycznych dla któregoś z wyżej wymienionych zespołów pozwala na ustalenie szczegółowego, indywidualnego programu badań profilaktycznych (pozwalających w większości przypadków na wczesne wykrycie nowotworu), na zastosowanie w niektórych przypadkach chemoprewencji (np. podawanie Tamoxifenu u nosicieli mutacji genu *BRCA1*), a w przypadkach, w których postępowanie profilaktyczne jest nieskuteczne, na usunięcie profilaktyczne zdrowych narządów (np. przydatków i gruczołów piersiowych u nosicielek mutacji genu *BRCA1* lub jelita grubego u nosicieli mutacji w genach mutatorowych czy w genie *APC*). Dla guzów jajnika, rozwijających się u nosicielek mutacji genu *BRCA1* możliwe jest w niektórych przypadkach zastosowanie terapii celowanej (zostanie omówione poniżej).

III. Terapia personalizowana w nowotworach sporadycznych

Jak wspomniano powyżej, rozwój technik proteomicznych i genomicznych pozwolił na poznanie mechanizmów i zmian molekularnych, które są podstawą procesu transformacji nowotworowej. Jednym z najistotniejszych odkryć dla rozwoju terapii personalizowanej w guzach litych było stwierdzenie, że wiodącą zmianą genetyczną („drive mutation”) jest aktywacja protoonkogenu (zjawisko określane w literaturze anglojęzycznej jako „oncogen addiction”). Identyfikacja wiodącej mutacji w guzach nowotworowych pozwoliła na opracowanie terapii, ukierunkowanych na blokowanie mechanizmów kluczowych dla rozwoju nowotworów. Przełomem było również stwierdzenie, że nawet guzy o odmiennej lokalizacji i odmiennym obrazie histopatologicznym charakteryzują się wspólnymi „wiodącymi” zmianami genetycznymi, co zmieniło paradygmat kwalifikacji guzów do leczenia, oparty dotychczas głównie na lokalizacji narządowej zmiany oraz rozpoznaniu histopatologicznym, z uwzględnieniem oceny stopnia złośliwości nowotworu oraz klasyfikacji TNM.

Przykładem tej zmiany jest np. stosowanie imatinibu, leku blokującego aktywność kinazy tyrozynowej, w leczeniu zarówno przewlekłej białaczki szpikowej jak i raka podścieliskowego żołądka (GIST), czy też trastuzumabu, blokującego nadekspresję receptora 2 epidermalnego czynnika wzrostu (HER-2), w leczeniu raka piersi i raka żołądka [24].

Obecnie, terapia personalizowana, skierowana przeciwko „wiodącym” rodzajom guzów mutacyjnym, stosowana jest głównie w leczeniu następujących guzów litych: raka piersi, raka jajnika, raka płuc, czerniaka, raka podścieliskowego żołądka, przerzutów raka jelita grubego.

Leczenie personalizowane przerzutów raka jelita grubego

W leczeniu przerzutów raka jelita grubego (RJG) stosowane mogą być przeciwciała monoklonalne (monoclonal antibodies, mAbs) skierowane przeciwko receptorowi dla epidermalnego czynnika wzrostu (EGFR) takie jak np. panitumumab, czy cetuximab.

W przerzutach RJG dochodzi do ekspresji *EGFR*, onkogenu stymulującego proliferację, migrację i uniesmiertelnienie komórek oraz angiogenezę. EGFR należy do rodziny kinaz receptora tyrozynowego, w skład której wchodzi: EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2, HER3/ERBB3 i HER4/ERBB4.

Funkcje biologiczne EGFR realizowane są poprzez aktywację onkogenów szlaku przekazywania sygnałów (tzw. ścieżka EGFR): *KRAS* *RAF* *MEK/ERK* oraz *PI3K* *Akt* *mTOR*. Ważnym inhibitorem aktywności genu *AKT* jest *PTEN*. U pacjentów, u których występują mutacje aktywujące genów regulowanych przez EGFR (downstream genes) blokowanie tego receptora jest nieskuteczne terapeutycznie, gdyż mimo blokady EGFR ścieżka sygnałowa jest nadal aktywna. Mutacje genu *KRAS* występują u około 27-43% pacjentów z przerzutami RJG. Najczęściej (około 98%) są to mutacje w kodonach 12 i 13, ale ostatnie badania wskazują, że mutacje mogą też wystąpić w innych kodonach omawianego genu. Wykazano, że różne mutacje mogą w różny sposób zmieniać reakcje pacjentów na stosowaną terapię, nie tylko terapię z zastosowaniem mAbs, lecz również chemioterapię.

Mutacje genu *KRAS* są obecnie uważane za najważniejsze czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie mAbs. Badanie mutacji genu *KRAS* przed zastosowaniem leczenia mAbs pozwala na identyfikację osób potencjalnie wrażliwych na ten rodzaj terapii, a ograniczenie zastosowania mAbs wyłącznie dla pacjentów bez mutacji *RAS* w komórkach nowotworu podwyższa skuteczność leczenia i prowadzi do bardzo znacznego obniżenia kosztów terapii.

Mimo, że mutacje genu *RAS* są obecnie najlepszym znanym markerem pozytywnej odpowiedzi na leczenie przerzutów RJG inhibitorami FGRFR, to klasyfikacja pacjentów do tego leczenia na podstawie statusu mutacyjnego *RAS* w komórkach guza zwiększyła odsetek pacjentów odpowiadających pozytywnie na

leczenie jedynie o około 15% (z 15% w grupie pacjentów nieselekcjonowanych do 30% w grupie pacjentów bez mutacji *RAS*). Wyniki te jednoznacznie wskazują na konieczność zidentyfikowania kolejnych markerów odpowiedzi na terapie mAbs. Z obecnego stanu wiedzy wynika, że takimi modyfikatorami są mutacje w kolejnych genach ze ścieżki EGFR [24].

Leczenie personalizowane w czerniaku

W leczeniu pacjentów z czerniakiem, w którym stwierdzono obecność mutacji aktywującej V600E genu *BRAF*, lekami z wyboru są inhibitory *BRAF* np. vemurafenib i dabrafenib.

Badania molekularne wykazały, że kluczowym szlakiem sygnałowym w czerniakach jest ścieżka RTK (receptor kinazy tyrozynowej np. KIT), w której aktywowane są geny *RAS*, aktywujące dwie kolejne ścieżki: *RAF MEK ERK* i *PI3K AKT*, a ważnymi czynnikami hamującymi geny *RAS* i *PI3K* są *NF1* i *PTEN*.

Obecność mutacji aktywującej gen *BRAF* (należącym do rodziny genów *RAF*) w komórkach czerniaka opisano w 2002r [25]. Najczęstszą mutacją stwierdzaną w *BRAF* jest V600E (w około 80% przypadków) oraz V600K (w około 17% przypadków), a rzadziej występują inne mutacje jak np. mutacje V600D i V600G. Obecność tych mutacji jest markerem niekorzystnej prognozy.

Ze względu na fakt, że oprócz mutacji *BRAF* w czerniakach obserwowane są liczne mutacje aktywujące protoonkogenów, takich jak *NRAS*, *KIT*, *GNAQ/GNA11*, a także mutacje inaktywujące genów supresorowych (również nadające komórkom potencjał proliferacyjny) takich jak np. *CDKN2A*, *PTEN*, *NF1*, *BAP1*, do leczenia czerniaka wprowadzone są również inne, niż wyżej wymienione, leki hamujące aktywowane protoonkogeny (jak np. trametinib czy MEK162 hamujące aktywność genu *MEK*, czy też imatinib i nilotinib hamujące aktywność genu *KIT*) [26].

Leczenie personalizowane w raku podścieliskowym żołądka

W leczeniu podścieliskowego raka żołądka (Gastrointestinal Stromal Cancer, GIST), zarówno w postaciach z mutacją aktywującą protoonkogenów *KIT* lub *PDGFRA* w komórkach guza, jak i w przypadkach bez tych mutacji, standardem terapeutycznym jest stosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej, imatinibu (został wprowadzony do leczenia pacjentów z rozpoznaniem GIST w 2000r).

Badania molekularne wykazały, że w zdecydowanej większości podścieliskowych raków żołądka występują albo mutacje aktywujące protoonkogen *KIT* (80% przy-

padków), albo *PDGFRA* (receptor alfa płytkowo-pochodnego czynnika wzrostu, Platelet-Derived Growth Factor Receptor α). Odpowiedź na leczenie imatinibem jest różna w grupach pacjentów, różniących się zmianami genetycznymi w komórkach guza: wśród pacjentów z mutacją genu *KIT* w eksonie 11 na leczenie imatinibem reaguje pozytywnie około 80% , wśród pacjentów z mutacją *KIT* w eksonie 9 pozytywnie na tą terapię odpowiada 40% leczonych podczas, gdy w grupie pacjentów bez mutacji *KIT* na leczenie imatinibem reaguje jedynie 14%. Wśród pacjentów z mutacją *PDGFR* w komórkach guza około 66% reaguje na ta terapię, za wyjątkiem osób z mutacją w eksonie 18 (D842V), którzy są całkowicie oporni na leczenie imatinibem.

Jednak, nawet u pacjentów, dobrze reagujących na leczenie imatinibem po około 18-36 miesięcy rozwija się oporność na tą terapię. Jest to zjawisko związane z jednej strony z genetycznie uwarunkowaną efektywnością biometabolizmu leku i naprawą DNA, a z drugiej strony z kolejnymi zmianami genetycznymi w komórkach guza (genetic landscape), polegającymi głównie na selekcji klonów komórkowych, które nie są wrażliwe na stosowane leczenie. Lekami drugiego rzutu (np. u pacjentów u których wytworzyła się oporność na imatinib) są inne inhibitory kinazy tyrozynowej jak np. sunitinib lub regorafennib [27].

Leczenie personalizowane w raku płuc

Rozwój metod leczenia personalizowanego, ukierunkowanego na zahamowanie „wiodącej” molekularnej ścieżki w rozwoju NSCLC, stał się możliwy dzięki odkryciu obecności mutacji aktywujących w dwóch genach kodujących kinazy tyrozynowe: *EGFR* (epidermal growth factor receptor, receptor epidermalnego czynnika wzrostu) oraz gen *ALK* (anaplastic lymphoma kinase).

W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (non-small cells lung cancer, NSCLC), w którego komórkach występuje mutacja aktywująca domenę kinazy tyrozynowej genu *EGFR* stosowane są inhibitory kinazy tyrozynowej takie jak gefitinib i erlotinib [28, 29].

W leczeniu, natomiast pacjentów z NSCLC z obecną w komórkach guza fuzją *ALK/EML4* stosowany jest crizotinib (zatwierdzony przez USA FDA) [30].

Mutacja aktywująca genu *EGFR* jest obecna w komórkach NSCLC u 10-15% pacjentów rasy białej, kaukaskiej oraz nawet u 36% pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Są to najczęściej osoby niepalące lub palące mało papierosów. Mutacje *EGFR* najczęściej (w nieomal 90% przypadków) lokalizują się w eksonach

18-20, przy czym najczęstszymi mutacjami są delecja w eksonie 19 i mutacja punktowa L858R eksonu 21.

Leczenie gefitinibem u pacjentów z mutacją genu *EGFR* zwiększa odsetek pacjentów odpowiadających pozytywnie na leczenie (z około 47% do około 71.2%) oraz wydłuża okres przeżycia bez progresji choroby, w porównaniu do efektów leczenia z wykorzystaniem chemioterapii. Bardzo podobne wyniki uzyskano dla leczenia erlotinibem. U pacjentów bez mutacji *EGFR* w komórkach guza odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej jest znacznie słabsza, niż na leczenie chemioterapią. W związku z tymi obserwacjami obecnie rekomendowane jest (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) wykonywanie badań molekularnych w kierunku mutacji *EGFR* u wszystkich pacjentów z zaawansowanymi postaciami NSCLC. U osób, u których występuje mutacja w komórkach guza leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej jest rekomendowane jako postępowanie pierwszego rzutu, a u osób bez mutacji, jako leczenie drugiego rzutu.

U pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej nieuchronnie dochodzi do wytworzenia oporności na stosowaną terapię. Najczęstszą przyczyną tego zjawiska (u około 50% pacjentów) jest pojawienie się w guzie, obok klonów komórek z wyżej wspomnianymi mutacjami genu *EGFR*, klonów komórek z mutacją genu *EGFR* w eksonie 20 (T790M), lub nadekspresją ścieżki *MET* albo *HGF* (czynnika wzrostu hepatocytów, Hepatocyte Growth Factor), które są niewrażliwe na stosowane leczenie [31, 32].

W 2007 została odkryta druga, kluczowa dla leczenia personalizowanego zmiana molekularna w komórkach NSCLC. Stwierdzono, że u około 7% pacjentów (najczęściej niepalących papierosy, lub palących mało) w komórkach guza jest obecna inwersja ramienia krótkiego chromosomu 2 prowadząca do powstania genu fuzyjnego *EML4-ALK*. Pacjenci z tą zmianą są oporni na leczenie wyżej omówionymi inhibitorami kinazy tyrozynowej, reagują natomiast na leczenie inhibitorem ALK, crizotinibem [33].

Leczenie personalizowane w raku gruczołu sutkowego

Rak sutka jest nowotworem heterogennym, do którego klasyfikacji wykorzystywanych jest wiele kryteriów. Obok klasycznego podziału opartego na ocenie histopatologicznej (stopień złośliwości guza, wielkość guza i zajęcie węzłów chłonnych) pod uwagę są brane markery immunohistochemiczne, takie jak

receptory estrogenowe, progesteronowe i receptor epidermalnego czynnika wzrostu. Wprowadzenie nowych, zaawansowanych metod analizy molekularnej umożliwiło zidentyfikowanie zmian genetycznych w różnych genach, z różnych ścieżek sygnałowych, które umożliwiły klasyfikację molekularną raka piersi (typ: luminalny A, luminalny B, HER-dodatni, potrójnie ujemny TNBC, basal-like oraz TNBC, z niską ekspresją kładyny).

Mimo postępów w wiedzy o molekularnych podstawach raka sutka, leczenie personalizowane jest oparte na ocenie dobrze znanych i szczegółowo opisanych markerów immunohistochemicznych: receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz amplifikacji HER2, która jest markerem nadekspresji kinazy tyrozynowej.

Obecność receptorów estrogenowych jest podstawowym kryterium kwalifikacji pacjentek do leczenia hormonalnego. Leki te należą do dwóch klas: selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (Selective Estrogen Receptor Modulators; SERMs), do których zalicza się np. tamoxifen, raloxifen i toremifen oraz inhibitorów aromatazy, do których zalicza się np. letrozol i anastrozol oraz exemestan.

Amplifikacja HER2, która jest obserwowana u około 20% z rakiem sutka, sugeruje, że pacjentki będą reagowały na leki celowane na blokowanie nadekspresji HER2 takie, jak trastuzumab (lub herceptyna), lapatinib i pertuzumab. Okazało się, jednak, że nie wszystkie pacjentki ze stwierdzoną w komórkach guza amplifikacja HER2 odpowiadają na leczenie trastuzumabem. Ponadto, guzy przerzutowe, które w początkowym okresie reagowały na tą terapię nabierają oporności na leczenie. W związku z tym konieczne jest stosowanie terapii z wykorzystaniem więcej niż pojedynczego leku. Biorąc pod uwagę, że raki piersi charakteryzują się najczęściej jednym z trzech immunofenotypów: ER-dodatnim, HER2-dodatnim i ER-ujemnym/PR-ujemnym/HER2-ujemnym, dobór optymalnego leczenia wymaga szczegółowej analizy immunofenotypów guza. Szczególną grupą raków gruczołu sutkowego są guzy potrójnie negatywne (TNBCs), które stanowią około 15-20% wszystkich raków gruczołu sutkowego. Jak wynika z analizy molekularnej tych guzów, można rozróżnić 6 podtypów TNBCs [34], jednak wciąż nie są znane zmiany molekularne o charakterze zmian wiodących (drive mutation), a w związku z tym trwają poszukiwania optymalnego molekularnego „celu terapeutycznego” (target mutation) [35, 36].

Molekularna charakterystyka (molekularne profilowanie, molecular profiling) guza sutka pozwala na indywidualizowanie rozpoznania oraz leczenia. Obecnie dostępne są następujące oncotesty dla charakterystyki molekularnej raka sutka: MammaPrint, Oncotype DX oraz GGI (Genomic Grade Index). Żaden, jednak z tych testów nie został jeszcze wprowadzony do rutynowego postępowania klinicznego.

MammaPrint jest oparty na analizie ekspresji 70 genów (zaangażowanych między innymi w regulację cyklu komórkowego, powstawanie przerzutów i angiogenezę), na podstawie którego można zróżnicować pacjentki mające niskie i wysokie ryzyko powstawania odległych przerzutów.

Oncotype DX (badanie jednoczasowe ekspresji 21 genów) jest testem prognostycznym na podstawie którego można ocenić stopień ryzyka odległych przerzutów u pacjentek z ER dodatnim guzem sutka, bez przerzutów do węzłów chłonnych, leczonych tamoxifenem. Ponadto wyniki testu korelują z występowaniem odległych przerzutów, długością przeżycia bez progresji choroby oraz długością przeżycia, niezależnie od wieku pacjentki i wielkości guza [37].

Test GG1 został opracowany dla szczegółowej klasyfikacji molekularnej guzów rozpoznanych histopatologicznie, jako G2. Analiza wyników tego testu pozwala na identyfikację guzów G2, które mają sygnaturę molekularną zbliżoną albo do guzów o wysokim, albo niskim stopniu złośliwości [38].

Leczenie personalizowane w raku jajnika

Rak jajnika jest nowotworem charakteryzującym się znaczną heterogennością genetyczną i mimo wielu lat badań nad molekularnymi zmianami w rozwoju raka jajnika, nie zostały zidentyfikowane wiodące zmiany genetyczne, które mogłyby stać się celem terapeutycznym w leczeniu personalizowanym. Wyjątek stanowi olaparyb (Lynparza, AstraZeneca), lek który został niedawno zatwierdzony przez FDA, do stosowania w raku jajnika u nosicielek mutacji germlinalnej w genach *BRCA1/BRCA2*.

Według Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, dotyczących diagnostyki i leczenia raka jajnika stosowanie olaparybu należy rozważyć w terapii podtrzymującej u pacjentek ze zdiagnozowanym podtypem „niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacjami genu *BRCA1* lub *BRCA2* po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi” [39].

Olaparyb jest inhibitorem PARP. Geny *BRCA1/BRCA2* kodują białka naprawy pęknięć podwójnej nici DNA i utrata funkcji tych genów powoduje zwiększoną wrażliwość komórek na inhibitory PARP. W badaniach doświadczalnych *in vitro* wykazano, że współdziałanie inhibitorów aktywności *c-Met* i *PARP1* hamuje proliferację komórek raka piersi i raka płuc [40].

4. Farmakogenetyka

Mimo znacznego postępu farmakoterapii, leczenie farmakologiczne jest skuteczne u około 30-60% pacjentów, a u około 7% pacjentów obserwowane są poważne działania niepożądane [41]. Wysokie zróżnicowanie odpowiedzi na leczenie farmakologiczne jest wciąż istotnym wyzwaniem dla klinicystów, którzy często empirycznie wybierają strategię leczenia. Osobnicze różnice w odpowiedzi na leczenie farmakologiczne zarówno w zakresie jego efektywności, jak i działań niepożądanych mogą wynikać z interakcji czynników genetycznych. Przewidywaniem odpowiedzi na leczenie w oparciu o czynniki genetyczne zajmuje się farmakogenetyka, która została zapoczątkowana przez Fryderyka Vogela w 1959 r. [42]. Dotychczas opisano możliwy związek polimorfizmów licznych genów kodujących białka odgrywające rolę w procesie farmakokinetyki (metabolizm leków) oraz farmakodynamiki (mechanizmy działania) z odpowiedzią na leczenie farmakologiczne. Proces metabolizmu leków można podzielić na dwie fazy [43]. W fazie I leki lipofilne ulegają przemianie do substancji lepiej rozpuszczalnych w wodzie w procesie redukcji, oksydacji, czy hydrolizy. W tej fazie najważniejszą rolę odgrywają enzymy cytochromu P450. W fazie II dochodzi do sprzęgania produktów fazy I z bardziej hydrofilowymi grupami chemicznymi. Na podstawie badań farmakogenetycznych wyróżniono cztery fenotypy metabolizmu leków: 1) PM (ang. poor metabolizer) charakteryzuje się całkowitym brakiem aktywności enzymatycznej (nosiciele dwóch alleli odpowiedzialnych za obniżenie aktywności enzymatycznej), 2) IM (ang. intermediate metabolizer) cechuje się nosicielstwem jednego allelu odpowiedzialnego za obniżenie aktywności enzymatycznej lub dwóch częściowo funkcjonalnych alleli, 3) EM (ang. extensive metaboliser) charakteryzuje się nosicielem dwóch funkcjonalnych alleli (typu dzikiego) oraz 4) UM (ang. ultrarapid metabolizer) odnosi się do nosicielstwa dwóch alleli odpowiedzialnych za podwyższenie aktywności enzymatycznej [44].

Warto zauważyć, że zastosowanie tylko niektórych polimorfizmów genetycznych jest rekomendowane w codziennej praktyce klinicznej. Opracowaniem wytycznych zastosowania poszczególnych markerów farmakogenetycznych w praktyce zajmuje się kilka organizacji skupiających ekspertów w dziedzinie farmakogenetyki, takich jak: konsorcjum CPIC (ang. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), EGAPP (ang. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention), czy ACMG (ang. American College of Medical Genetics and Genomics). W kolejnych częściach podrozdziału przedstawiono najważniejsze interakcje farmakogenetyczne, dla których zostały opracowane wytyczne postępowania w praktyce klinicznej. W Tabeli 1 zestawiono interakcje farmakogenetyczne, dla których opublikowano wytyczne stosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Tabela 1. Interakcje farmakogenetyczne, dla których opracowano wytyczne postępowania w praktyce klinicznej – na podstawie [45].

Gen	Lek
<i>CFTR</i>	Ivacaftor
<i>CYP2C9/VKORC1</i>	Warfaryna
<i>CYP2C19</i>	Klopidogrel Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
<i>CYP2D6</i>	Kodeina Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny Tamoksyfen Trójpierścieniowe leki przecidepresyjne
<i>CYP3A5</i>	Takrolimus
<i>DPYD</i>	Fluoropirymidyna
<i>HLA-B</i>	Abakawir Allopurinol Karbamazepina Fenytoina
<i>IFNL3</i>	Interferon- α
<i>SLCO1B1</i>	Simwastatyna
<i>TPMT</i>	Azatiopryna/6-merkaptopuryna
<i>UGT1A1</i>	Irynotekan

Jedną ze specjalności medycznych, w których przeprowadzono bardzo wiele badań farmakogenetycznych jest psychiatria. Mimo ogromnego postępu w za-

kresie psychofarmakoterapii jaki dokonał się na przestrzeni ostatniego ćwierćwiecza, współczesna psychiatria wciąż zmagą się z brakiem wiarygodnych predyktorów skuteczności leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych głównie z zakresu powikłań metabolicznych. Większość interakcji farmakogenetycznych w psychiatrii dotyczy enzymów fazy I metabolizmu leków i ksenobiotyków. Zdecydowana większość leków stosowanych w psychofarmakoterapii jest metabolizowana przez cztery enzymy cytochromu P450: CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 oraz CYP1A2, których geny charakteryzuje wysoka polimorficzność [44]. Enzym CYP2D6 zaangażowany jest w metabolizm wielu leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych. Dla niektórych leków przeciwdepresyjnych opracowano standardy dostosowania dawki w oparciu o genotyp CYP2D6. Do tych leków zalicza się głównie trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, klomipramina, dezypramina, imipramina i nortryptylina), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, maprotylinę, mianserynę, i wenlafaksynę [46, 47]. Istnieją również wytyczne stosowania inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w oparciu o genotyp CYP2C19 [47]. Jednakże, wciąż nie jest jasne czy stosowanie leków przeciwpsychotycznych w oparciu o genotypowanie enzymów z grupy cytochromu P450 może przynieść korzyści terapeutyczne. Według autorów ostatniego przeglądu systematycznego poświęconego badaniom farmakogenetycznym leków przeciwpsychotycznych wciąż brakuje silnych dowodów wskazujących na korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania markerów farmakogenetycznych [48].

Ważnym przykładem leku stosowanego w psychiatrii i neurologii, dla którego określono istotne interakcje farmakogenetyczne jest karbamazepina. Lek ten stosowany jest w leczeniu padaczki, neuralgii nerwu trójdzielnego oraz zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Stwierdzono, iż nosicielstwo allelu HLA-B*15:02, występującego głównie w populacji azjatyckiej, związane jest wysokim ryzykiem wystąpienia groźnych powikłań dermatologicznych takich jak zespół Stevens-Johnsona czy toksyczna epidermoliza naskórka w trakcie leczenia karbamazepiną [49]. Wytyczne CPIC rekomendują stosowanie alternatywnych strategii leczenia farmakologicznego u nosicieli allelu HLA-B*15:02 [50]. Oznaczenie wariantów polimorficznych genu HLA-B może mieć znaczenie również dla stosowania allopurinolu w leczeniu hiperurykemii czy abakawiru będącego lekiem antyretrowirusowym [51, 52]. Wykazano, że nosicielstwo alle-

lu HLA-B*58:01 w przypadku allopurinolu oraz allelu HLA-B*57:01 w przypadku abakawiru może wiązać się z występowaniem poważnych powikłań dermatologicznych [53, 54].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono badaniom farmakogenetycznym skuteczności leczenia kłopidogrelem, który jest stosowany w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych oraz celem ich profilaktyki po przeszłoranej interwencji wieńcowej. Kłopidogrel będący pochodną tienopirydyny jest nieodwracalnym inhibitorem płytkowego receptora ADP nazywanego P2RY₁₂ hamującym agregację płytek krwi [55]. Działanie kłopidogrelu wymaga aktywacji na drodze reakcji utleniania, które są katalizowane przez szereg enzymów z grupy cytochromu P450, takich jak CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 czy CYP3A4/5 [56]. Badania wykazały, iż oznaczenie polimorfizmu c.681G>A (rs4244285) może mieć istotne znaczenie kliniczne. Nosicielstwo allelu CYP2C19*2 prowadzi do obniżenia aktywności enzymatycznej. Innymi rzadko występującymi allelami genu CYP2C19 są allele 3*-8* [57, 58]. Znaczenie kliniczne może mieć również allel CYP2C19*17 (c.-806C>T), który związany jest z podwyższeniem aktywności enzymatycznej CYP2C19 [59]. W świetle najnowszych wytycznych zalecane jest rozważenie zastosowania alternatywnych do kłopidogrelu leków przeciwkrzepliwych (np. prasugrelu czy tikagreloru) u pacjentów o fenotypach IM i PM względem polimorfizmów c.-801C>T i c.681G>A [56]. Z kolei u pacjentów z fenotypem EM i UM rekomenduje się utrzymanie standardowego dawkowania kłopidogrelu.

Badania farmakogenetyczne stworzyły również perspektywy lepszej kontroli leczenia warfaryną, która jest szeroko stosowanym lekiem przeciwkrzepliwym. Warfaryna hamuje syntezę czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (II, VII, IX i X) poprzez blokowanie reduktazy epoksydu witaminy K, kodowanej przez gen VKORC1. Warfaryna jest metabolizowana głównie przez CYP2C9. W praktyce klinicznej dostosowanie dawki warfaryny odbywa się w sposób całkowicie empiryczny poprzez oznaczanie wystandaryzowanego współczynnika czasu protrombinowego (INR). Konsorcjum CPIC opublikowało praktyczne wytyczne dawkowania warfaryny w oparciu o genotyp CYP2C9 i VKORC1 [60].

Zastosowanie farmakogenetyki budzi również nadzieję w onkologii i chemioterapii nowotworów stwarzając możliwości poprawy kontroli objawów niepożądanych. Istotnym przykładem dla praktyki klinicznej może być polimorfizm genu dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPYD), która odgrywa rolę w me-

tabolizowaniu fluoropirymidyn, do których zalicza się 5-fluorouracyl, kapecytabinę i tegafur. Leki te stosowane są głównie w leczeniu guzów litych, takich jak rak jelita grubego, czy rak piersi. Polimorfizm DPYD*2A prowadzi do obniżenia aktywności enzymatycznej DPYD, co może prowadzić do nasilenia poważnych działań niepożądanych stosowanej chemioterapii, takich jak neutropenia, nudności, wymioty, biegunki, zapalenie błony śluzowej żołądka, czy neuropatia. W przypadku pacjentów będących heterozygotami względem polimorfizmu DPYD*2A zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki fluoropirymidyn o połowę oraz powolne jej zwiększanie wraz z dokładną obserwacją efektów toksycznych [61]. Z kolei, w przypadku homozygot dla polimorfizmu DPYD*2A rekomenduje się zastosowanie chemioterapii alternatywnej do fluoropirymidyn [61]. Istotnym przykładem markerów farmakogenetycznych, w których upatruje się potencjalnego zastosowania w onkologii jest polimorfizm genu *CYP2D6*. Enzym ten bierze udział w metabolizowaniu tamoksifenu do endoksifenu i 4-hydroksytamoksifenu, które stanowią aktywne metabolity tamoksifenu odpowiedzialne za jego aktywność biologiczną. W ostatnich latach pojawiły się sugestie, iż pacjenci z dwoma nieaktywnymi allelami genu *CYP2D6* mogą nie odnosić korzyści terapeutycznych ze stosowania tamoksifenu [62].

Jednym z szeroko stosowanych w transplantologii leków immunosupresyjnych jest takrolimus, który blokuje transdukcję sygnału w limfocytach T i ich aktywację [63]. Takrolimus jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 z rodziny 3A. Opublikowane niedawno wytyczne CPIC sugerują znaczenie genotypowania *CYP3A5* u pacjentów, u których planuje się zastosowanie takrolimu su [64]. Według CPIC, pacjenci z fenotypem PM powinni stosować standardową dawkę takrolimu su. Z kolei u pacjentów z fenotypem EM i IM, autorzy wytycznych rekomendują dawki 1,5-2 razy większe niż standardowe, ale nieprzekraczające 0,3 mg/kg/dobę ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takich jak skurcz naczyń tętniczych, nadciśnienie tętnicze, czy nefrotoksyczność.

Warto również przytoczyć przykład pegylowanego interferonu- α (PEG-IFN- α) i rybawiryny, które stosowane są w leczeniu infekcji HCV. Celem leczenia PEG-IFN- α i rybawiryną jest uzyskanie trwałej remisji (ang. sustained virological remission, SVR), którą definiuje się jako niewykrywalny poziom RNA HCV utrzymujący się od 12 do 24 tygodni po zakończeniu leczenia [65]. Warto zauważyć, że leczenie infekcji HCV jest niezwykle kosztowne i obciążone licznymi działaniami

niepożądanymi. Znaczenie dla predykcji odpowiedzi na leczenie PEG-IFN- α i rybawiryną mają polimorfizmy genu IFNL3 (rs12979860 i rs8099917), kodującego interferon- λ (IFN- λ) [66]. Wykazano, że nosicielstwo genotypu CC dla rs12979860 i genotypu TT dla rs9088817 związane jest z aż dwukrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania SVR przy leczeniu pacjentów będących nosicielami HCV o genotypie 1 [65]. Według ostatnio opublikowanych rekomendacji istnieje możliwość skrócenia okresu leczenia PEG-IFN- α i rybawiryną z 48 do 24 tygodni u pacjentów posiadających korzystny genotyp IFNL3 [65].

Idea zastosowania markerów farmakogenetycznych wciąż budzi spore zainteresowania klinicystów. Jednakże, tylko niewiele pozytywnych wyników badań farmakogenetycznych udaje się przenieść do codziennej praktyki klinicznej. Wynika to głównie z ograniczeń metodologicznych badań farmakogenetycznych, takich jak: 1) przekrojowy lub retrospektywny charakter badania; 2) w przypadku badań prospektywnych brak zastosowania standardów metodologicznych prowadzenia takich badań; 3) niewystarczająca moc statystyczna wynikająca z prowadzenia badań na małych grupach pacjentów lub niskiej częstości występowania danego allelu; 4) heterogenność kwalifikowanych pacjentów w odniesieniu do etniczności, manifestacji klinicznej, stosowanych wcześniej leków i ich dawek oraz 5) pomiar wielu skomplikowanych punktów końcowych [48]. Warto zauważyć również, że badania farmakogenetyczne często przypadkowo stają się podstawą dla określenia nowych mechanizmów działania leków. Ten cel badań farmakogenetycznych jest również intensywnie eksplorowany i takie podejście może w przyszłości również przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych.

5. Wyzwania etyczne związane z medycyną spersonalizowaną

Medycyna personalizowana, często obecnie zwana medycyną precyzyjną (bo przecież właśnie na wzmożonej precyzji terapeutycznej, dopasowanej do konkretnej osoby, rzecz polega), wiąże się z coraz powszechniejszym badaniem wybranych fragmentów lub wręcz całości genomu człowieka. Specyfika testów genetycznych, dających wgląd w nasz genom jest jednak znaczna – genetyczny ekscepcjonalizm jako teoria mówiąca o wyjątkowości badań genetycznych i ich wyników na tle innych badań medycznych, ma pewnie tyle przeciwników co i zwolenników [67].

Jednakże faktycznie, wiele wyróżnia testy genetyczne, czyniąc je różnymi od niemal całej analityki medycznej. Rodzinne występowanie, z definicji, cech genetycznych powoduje ich wpływ na całą, często nawet daleką rodzinę. Potrzeba informowania różnych członków rodziny o wykrytej rodzinnej zmianie genetycznej może poważnie naruszyć równowagę i stosunki rodzinne. W klasycznym przykładzie, wykrycie innego niż formalne, ojcostwa z reguły ma daleko idące skutki rodzinne. Cechy genetyczne, a z reguły mamy tu na myśli poważne patologie, są cechami trwałymi, nie przemijającymi z czasem. Perspektywa powszechnego leczenia olbrzymiej większości chorób genetycznych jest obecnie tak mało realna, jak wielce odległa (opisane powyżej przypadki to zaledwie odstępstwa od tej reguły) – fatalizm i brak nadziei są tu częstymi skutkami. Choroby genetyczne to z reguły poważne schorzenia, często powodujące poważną niesprawność tak fizyczną, jak intelektualną. Ponieważ z reguły są to schorzenia rzadkie, albo bardzo rzadkie, zarówno przebieg procesu diagnostycznego, jak i dalszej opieki medycznej często są trudne, powodując frustracje wpływające negatywnie na życie codzienne chorego i jego rodziny. Ujawnienie patologii dziedzicznej i/lub jej genomowej przyczyny nierzadko prowadzi do stygmatyzacji, społecznego/rodzinnego wykluczenia i bolesnej dla wszystkich zainteresowanych dyskryminacji. Brak poczucia życiowego bezpieczeństwa wpływa na najróżniejsze aspekty życia, od decyzji prokreacyjnych, stylu życia, po czasem nawet jego długość. Niepewność związana z probabilistyczną naturą wyników badań genetycznych jest typowa np. dla badań podatności genetycznej; negatywny wynik badań presymptomatycznych często jest przyczyną głębokiego poczucia winy, pozytywny niemal zawsze prowadzi do objawów depresyjnych, nierzadko z poważnymi następstwami medycznymi i życiowymi.

Ten niejasny obraz komplikują jeszcze takie problemy jak uzyskiwanie tzw. wyników niepożądanych: w procesie sekwencjonowania całego genomu używany jest wgląd w wiele różnych cech genetycznych, obok tych, o które w procesie diagnostycznym chodzi, również w takie, o które w tym momencie nikt nie pytał. Filtrowanie uzyskanych informacji może okazać się procesem bardzo niedoskonałym i trudnym. Pozostaje również pytanie, co lekarz prowadzący, który wchodzi w ich posiadanie, powinien zrobić w stosunku do samego chorego, jak i jego rodziny. Sprawa etycznie i prawnie wcale nie jest prosta. Podobnie ma się rzecz z zapewnieniem poufności i bezpieczeństwa uzyskanych danych genomowych.

Upowszechnienie badań genetycznych, jako podstawy medycyny personalizowanej, naraża tak chorych, ich rodziny jak i nie zawsze dobrze obeznanych w kwestiach genetycznych przedstawicieli zawodów medycznych, na wyżej tylko pobieżnie i wrywkowo opisane niebezpieczeństwa. Można temu problemowi w znacznym stopniu zaradzić, jeśli wyniki badań genetycznych będą fachowo interpretowane i przekazywane przez lekarza genetyka w ramach porady genetycznej lub lekarza innej specjalności, mającego stosowne kompetencje w zakresie genetyki w swoim obszarze zainteresowania. Wiąże się to z wdrożeniem całej dość złożonej procedury poradnictwa genetycznego, zaczynającej się od procesu wypracowania świadomej zgody na bazie pełnej informacji przed testem, potem interpretacja samego wyniku i przekazanie stosownej interpretacji badanemu i/lub jego rodzinie (o wątpliwościach w tej materii wspomniano już wyżej). Stawianie jednak takiego wymogu, wobec gwałtownego rozwoju technik diagnostyki genetycznej/genomicznej i zwiększenia ich dostępności (do celowo, w obliczu rozwoju medycyny personalizowanej na skalę masową) jest dość mało realistyczne i właściwie niewykonalne.

Medycyna personalizowana jest już faktem, a najbliższe lata bez wątpienia przyniosą jej dalszy, wielce obiecujący rozwój. W końcu do tego medycyna dążyła od zarania dziejów, żeby leczyć p r e c y z y j n i e, najprecyzyjniej jak tylko to możliwe. W oczywisty sposób zwiększa to prawdopodobieństwo końcowego sukcesu terapeutycznego. Zalety takiego podejścia i rozwój możliwości technicznych w tym zakresie powodują, że z tej drogi odwrotu nie będzie. Akceptując jednak takie podejście, należy świadomie wykazać właściwą dozę ostrożności, która pozwoli ograniczyć negatywne uboczne skutki takich działań.

Piśmiennictwo:

1. Strebhardt K., Ullrich A., Nature Reviews Cancer. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. 2008; 8: 473-480.
2. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A., Markiewicz D., Cox T.K., Chakravarti A., Buchwald M., Tsui L.C. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science. 1989; 245: 1073-1080.
3. Varga K., Goldstein R.F., Jurkuvenaite A., Chen L., Matalon S., Sorscher E.J., Bebok Z., Collawn J.F. Enhanced cell-surface stability of rescued del-taf508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) by pharmacological chaperones. Biochem J. 2008; 410: 555-564.

4. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual report 2010. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2010.
5. Clancy J.P., Jain M. Personalized medicine in cystic fibrosis. Dawning of a new era. *Am J. Resp. Crit. Care Med.* 2012; 593-597.
6. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D., Burton B., Cao D., Neuberger T., Turnbull A., Singh A., Joubran J., Hazlewood A., et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106:18825–18830.
7. Sermet-Gaudelus I., Boeck K.D., Casimir G.J., Vermeulen F., Leal T., Mogenet A., Roussel D., Fritsch J., Hanssens L., Hirawat S., et al. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with non-sense mutation cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 1262–1272.
8. Wilschanski M., Yahav Y., Yaacov Y., Blau H., Bentur L., Rivlin J., Aviram M., Bdoiah-Abram T., Bebok Z., Shushi J., et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1433–1441.
9. Howard M., Frizzell R.A., Bedwell D.M. Aminoglycoside antibiotics re-sore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nat. Med.* 1996; 2: 467–469.
10. Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 66-72.
11. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 58-65.
12. Ashlock M.A. Personalized medicine for cystic fibrosis: the next generation. *Person. Med.* 2011; 8: 495-499.
13. Hall I.P. Stratified medicine: drugs meet genetics. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 53-57.
14. Glauber H.S., Rische N., Karnieli E. Introduction to personalized medicine in diabetes mellitus. *Rambam Maimonides Med. J.* 2014; 5 (1): e0002.
15. Greeley S.A.W., Naylor R.N., Philipson L.H., Bell G.I. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr. Diab. Rep.* 2011; 11: 519–532.
16. Sperling M.A. ATP-sensitive potassium channels – neonatal diabetes mellitus and beyond. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 507-510.
17. Malandrino N., Smith R.J. Personalized medicine in diabetes. *Clin. Chem.* 2011; 57: 231–240.

18. European Society of Medical Oncology, OSMO, 2014.
19. Schneider D. et al. Public Health Genomics. Establishing the evidence bar for molecular diagnostics in personalised cancer care. 2015; 18: 349–358.
20. Valastyan S., Weinberg R.A. Tumor metastasis: molecular insight and evolving paradigms. *Cell*. 2011; 147: 275–292.
21. Greaves M., Maley C.C. Clonal evolution of cancer. *Nature*. 2012; 418: 306–313.
22. Gil J. et al. Cancer stem cells: the theory and perspectives in cancer therapy. *J. Appl. Genet.* 2008; 49: 193–9.
23. Tan D., Lynch H. Principles of molecular diagnostics and personalized cancer medicine. Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
24. Heineman V. et al. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer, an example of personalized medicine in action. *Cancer Treatment Rev.* 2013; 39: 592–601.
25. Davies H., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417: 949–954.
26. Griewank K.G., et al. Genetic alterations and personalized medicine in melanoma: progress and future prospects. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106: 1–17.
27. Ravegnini G., et al. Personalized Medicine in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): Clinical implications of somatic and germline DNA analysis. *Int. J. Molec. Sci.* 2015; 16: 15592–15608.
28. Kris M.G., et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor tyrosine kinase in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA*. 2003; 290: 2149–2158.
29. Shepherd E.A., et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer, *N. Engl. J. of Med.*, 2005; 353: 123–132.
30. Kwak E.L. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 386: 1693–1703.
31. Engelman J.A., et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007; 3: 1039–1043.
32. Sequist L.V., et al. Genotyping and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors, *Sci. Trans. Med.* 2011; 75ra26.
33. Neal I., et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137.

34. Lehmann et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 2750–2767.
35. De Abreu F.B. et al., 2014, *Clinical Genetics, Personalized therapy for breast cancer*, 86, 62-67
36. Nomura H. et al. Expression of potential biomarkers associated with homologous recombination repair in patients with ovarian or triple-negative breast cancer. *Cancer Biomark*, Epub ahead of print. 2015.
37. Prat A., et al. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *BMC Med.* 2015; 13(1): 303.
38. Sotiriou et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2006; 98: 262–272.
39. Basta A. et al. *Onkologia w praktyce klinicznej, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika.* 2015; 1,2.
40. Du Y et al. *Nat Med.*, Blocking c-Met-mediated PARP1 phosphorylation enhances anti-tumor effects of PARP inhibitors. Epub ahead of print. 2016.
41. Pouget J.G., Shams T.A., Tiwari A.K., Muller D.J. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2014; 16(4): 555–566.
42. Vogel F. *Moderne probleme der humangenetik. Ergebnisse der inneren medizinen und kinderheilkunde.* 1959; 12: 52–125.
43. Xu C., Li C.Y., Kong A.N. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Archives of pharmaceutical research.* 2005; 28(3): 249–268.
44. Stingl J.C., Brockmoller J., Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Molecular psychiatry.* 2013; 18(3): 273–287.
45. Abul-Husn N.S., Owusu Obeng A., Sanderson S.C., Gottesman O., Scott S.A. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmacogenomics and personalized medicine.* 2014; 7: 227–240.
46. Thuerauf N., Lunkenheimer J. The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 2006; 256(5): 287–293.
47. Hicks J.K., Bishop J.R., Sangkuhl K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of

- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2015; 98(2): 127–134.
48. Ravyn D., Ravyn V., Lowney R., Nasrallah H.A. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophrenia research*. 2013; 149(1-3): 1-14.
49. Khor A.H., Lim K.S., Tan C.T., Wong S.M., Ng C.C. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. *Epilepsia*. 2014; 55(11): e120–124.
50. Leckband S.G., Kelsoe J.R., Dunnenberger H.M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013; 94(3): 324–328.
51. Somkrua R., Eickman E.E., Saokaew S., Lohitnavy M., Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC medical genetics*. 2011;12: 118.
52. Sousa-Pinto B., Pinto-Ramos J., Correia C. et al. Pharmacogenetics of abacavir hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis of the association with HLA-B*57:01. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015; 136(4): 1092-1094 e1093.
53. Saito Y., Stamp L.K., Caudle K.E. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2016; 99(1): 36–37.
54. Martin M.A., Hoffman J.M., Freimuth R.R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014; 95(5): 499–500.
55. Savi P., Nurden P., Nurden A.T., Levy-Toledano S., Herbert J.M. Clopidogrel: a review of its mechanism of action. *Platelets*. 1998; 9(3–4): 251–255.
56. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013; 94(3): 317–323.
57. Hou X., Shi J., Sun H. Gene polymorphism of cytochrome P450 2C19*2 and clopidogrel resistance reflected by platelet function assays: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2014; 70(9): 1041–1047.

58. Zhang L., Yang J., Zhu X. et al.: Effect of high-dose clopidogrel according to CYP2C19*2 genotype in patients undergoing percutaneous coronary intervention- a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2015; 135(3): 449–458.
59. Li Y., Tang H.L., Hu Y.F., Xie H.G. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH. 2012; 10(2): 199–206.
60. Johnson J.A., Gong L., Whirl-Carrillo M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011; 90(4): 625–629.
61. Caudle K.E., Thorn C.F., Klein T.E. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013; 94(6): 640–645.
62. Lyon E., Gastier Foster J., Palomaki G.E. et al. Laboratory testing of CYP2D6 alleles in relation to tamoxifen therapy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2012; 14(12): 990–1000.
63. Thomson A.W., Bonham C.A., Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Therapeutic drug monitoring*. 1995; 17(6): 584–591.
64. Birdwell K.A., Decker B., Barbarino J.M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2015; 98(1): 19–24.
65. Muir A.J., Gong L., Johnson S.G. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon-alpha-based regimens. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014; 95(2): 141–146.
66. Cariani E., Roli L., Missale G., Villa E., Ferrari C., Trenti T. Interleukin 28B polymorphisms as predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *The pharmacogenomics journal*. 2015.
67. Witt M.M., Witt M.P. Privacy and confidentiality measures in genetic testing and counselling – arguing on genetic exceptionalism again? *J. Appl. Genet*. 2016; DOI: 10.1007/s13353-016-0339-4.

ROZDZIAŁ III

Miejsce medycyny personalizowanej w nowotworach układu krwiotwórczego

Agnieszka Pluta

Wstęp

Medycyna personalizowana opiera się na określeniu skuteczności terapii przed włączeniem leczenia w oparciu o genetyczną charakterystykę choroby i chorego. Narzędziami medycyny personalizowanej są badania oceniające genom i proteom chorego. Wdrożenie terapii personalizowanej ma doprowadzić do wybrania leczenia najbardziej skutecznego w danej chwili dla chorego. Indywidualizacja leczenia ma co najmniej dwa walory, po pierwsze pozwala lepiej dopasować terapię do chorego, a po drugie doprowadza do traktowania chorego w sposób podmiotowy. Stwierdzenie, że leczymy pacjenta, a nie chorobę nabiera w świetle medycyny personalizowanej nowego blasku. Określanie statusu genetycznego pacjenta z chorobą nowotworową i dopiero na tej podstawie dobieranie odpowiedniej terapii wydaje się być przyszłością nowoczesnej medycyny.

W terapii personalizowanej ważna jest współpraca lekarzy różnych specjalności. Indywidualizacja leczenia pod względem biologii i stanu zaawansowania choroby jest równie ważna jak dopasowanie postępowania do chorób towarzyszących, stanu ogólnego i wieku chorego.

Leczenie ściśle „skrojone” dla danego chorego ma jednak swoje ograniczenia. Dokładne poznanie biologii choroby, jej wpływu na poszczególne szlaki komórkowe, jest niezbędne dla stworzenia właściwej cząsteczki „naprawczej”. Przed nami jeszcze lata pracy laboratoryjnej i następnie zastosowanie jej wy-

ników w leczeniu chorych. Niemniej w niektórych nowotworach układu krwiotwórczego mamy do czynienia z wdrożeniem takiego leczenia.

W poniższym opracowaniu zostaną przedstawione wybrane nowotwory układu krwiotwórczego.

Przewlekła białaczka szpikowa

Niewątpliwym przykładem leczenia „szytego na miarę” w onkohematologii jest leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz). Molekularną podstawą PBSz jest mutacja genowa, w której następuje połączenie genu BCR (breakpoint cluster region) z onkogenem Abl (gen mysiej białaczki Abelsona). W efekcie powstaje gen fuzyjny BCR-Abl odpowiadający za produkcję nieprawidłowego białka p210 o aktywności kinazy tyrozynowej. Kinaza tyrozynowa BCR-Abl wykazuje stałą aktywność, indukującą nieprawidłową, nadmierną proliferację komórek. Stwierdzenie występowania genu BCR-Abl jest niezbędne dla postawienia rozpoznania. Obecnie w leczeniu pierwszej linii stosuje się leki będące małymi cząsteczkami wykazującymi wybiórczą aktywność hamującą kinazę tyrozynową BCR-Abl. Działanie inhibitora kinazy tyrozynowej I generacji, imatinibu, polega na przyłączaniu się do cząsteczki tej kinazy w miejscu wiążącym adenozyntrójfosforan (ATP). Uniemożliwia to przenoszenie grupy fosforanowej z ATP na tyrozynę białka substratowego i tym samym blokuje zdolność kinaz do aktywacji białek przekazujących sygnał proliferacyjny do jądra komórkowego, co wywołuje apoptozę komórek białaczkowych (Rycina 1) [1,2]. Wprowadzenie tych leków odmieniło losy chorych na PBSz i istotnie poprawiło ich przeżycie z 40% do 90% w ocenie pięcioletniej [3]. Około 90% chorych wstępnie odpowiada na terapię imatinibem, a odpowiedź jest mierzona w sposób molekularny z wykorzystaniem produktu genu występującego u danego chorego [2]. Brak odpowiedzi na leczenie lub jej utrata najczęściej wiąże się z obecnością lub nabyciem pewnych mutacji, które utrudniają tworzenie wiązań pomiędzy cząsteczką leku a białkiem BCR-Abl. Zidentyfikowano około 100 takich mutacji i część z nich może być przełamana zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej linii, do których należą nilotinib i dasatinib. Jednak nie przełamują one oporności w przypadku obecności mutacji T315I, u których można uzyskać odpowiedź na leczenie inhibitorem III generacji ponatynibem [4].

We Francji po raz pierwszy podjęto prospektywne, wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie oceniające efekty odstawienia imatinibu (STIM - Stop

Imatinib). Celem badania było wyodrębnienie chorych, u których zastosowanie dotychczasowego leczenia doprowadziłoby do wyleczenia PBSz [5]. Leczenie imatinibem było przerywane po co najmniej dwóch latach terapii, kiedy osiągnięto większą odpowiedź molekularną (redukcja o 5 logarytmów genu BCR-Abl w badaniu RT-PCR). Po zaniechaniu leczenia chorzy byli ściśle monitorowani celem wykrycia ewentualnego molekularnego nawrotu choroby co skutkowało ponownym włączeniem leczenia. Do badania włączono 100 chorych, w ciągu około 2 lat obserwacji nawrót choroby obserwowano u 69%. Powtórne włączenie imatinibu ponownie doprowadzało do uzyskania odpowiedzi molekularnej. Autorzy wyciągnęli wnioski, iż w części chorych można uzyskać wyleczenie choroby za pomocą inhibitora kinazy tyrozynowej [5,6].

Drugim projektem podejmującym zagadnienie odstawienia inhibitora kinazy tyrozynowej u chorych na PBSz było badanie European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor (Euro-SKI). Do badania włączono 700 chorych z 8 krajów europejskich, a jego celem było również określenie czynników prognostycznych nawrotu choroby po odstawieniu leczenia. Pierwsza analiza dotycząca 200 chorych została przedstawiona na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, American Society of Hematology) w 2014 roku. Wyniki były zbliżone do badania STIM, czyli do molekularnego nawrotu doszło u 45% chorych, głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy po odstawieniu leczenia [7]. Dalsze wyniki i dokładna ocena czynników prognostycznych nie jest jeszcze poznana. Pomimo doskonałych wyników leczenia i możliwości zakończenia leczenia u około 30% chorych pozostaje jeszcze wiele pytań o biologię PBSz. Dokładne poznanie czynników sprawczych i mających wpływ na odpowiedź na leczenie umożliwi jeszcze lepsze dostosowanie terapii.

Ostra białaczka szpikowa

W przeciwieństwie do PBSz, która jest chorobą dość jednolitą u chorych na ostrą białaczkę szpikową (OBS) wachlarz narzędzi do terapii celowanej musi być znacznie większy. Już w analizie klasyfikacji WHO z 2008 roku widać duże zróżnicowanie tej jednostki chorobowej, gdyż wyróżnia się podtypy cytogenetyczne, które mogą być wzbogacone o dodatkową obecnością pewnych anomalii molekularnych (Tabela 1) [9].

Tabela 1. Klasyfikacja ostrej białaczki szpikowej WHO 2008.

OBS ze znanymi aberracjami cytogenetycznymi
OBS z t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) OBS z inv(16)(p13q22) lub t(16;16)(p13;q22), (CBFBeta/MYH11) OBS z t(15;17)(q22;12), (PML/RARalpha) i warianty OBS z t(9;11)(p22q23) (MLL) OBS z t(6;9)(p23q34) (DEK-NUP214) OBS z inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2) (RPN1-EVI1) OBS z t(1;22)(p13q13) (RBC15-MKL1) Dodatkowo OBS z mutacjami genów: FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, c-KIT, WT1
OBS związana z mielodyspazją
OBS wtórna do wcześniejszej terapii
OBS inaczej nieokreślona OBS z cechami różnicowania OBS bez cech dojrzewania OBS z cechami dojrzewania OBS mielomonocytoza OBS monoblastyczna lub monocytoza Erytroleukemia Ostra białaczka megakarioblastyczna Ostra białaczka bazofilowa Ostra mielofibroza
Mięsak szpikowy
OBS związana z zespołem Downa
OBS z plazmoblastycznych komórek dendrytycznych

Leczenie OBS z charakterystycznymi zmianami cytogenetyczno-molekularnymi może być wzbogacone o leczenie celowane, skierowane na daną nieprawidłowość genetyczną. W badaniach klinicznych nad OBS z mutacją FLT3-ITD, która stanowią około 30% wszystkich OBS wykorzystywane są inhibitory kinazy FLT3 (Lestaurtinib, Midostaurin, Tandutinib, Sunitinib, KW-2449, Sorafenib and Quzartinib) [9]. Pomimo zweryfikowanej aktywności tych cząsteczek nie mogą być one jedynym lekiem stosowanym u chorych na OBS z mutacją FLT3-ITD, gdyż w monoterapii nie wykazują zadowalającej skuteczności. Leki te nie wiążą się z wysokim odsetkiem całkowitych odpowiedzi, a ponadto w trakcie ich stosowania dochodzi do nawrotów choroby. Mogą być natomiast wykorzystywane jako dodatek do intensywnej chemioterapii co wówczas istotnie zwiększa jej skuteczność. Dodatkowo mogą być wykorzystywane w leczeniu podtrzymującym w okresie oczekiwania na allogeniczną transplantację macierzystych komórek krwiotwórczych (AlloSCT, allogenic stem cell transplantation) [10].

W badaniach przedklinicznych i klinicznych prowadzonych nad OBS testuje się wiele leków o działaniu proapoptotycznym czy antyangiogennym jednak cząsteczki te zwykle blokują tylko jeden szlak komórkowy co jest niewystarczające do wyleczenia choroby, ale są one chętnie wykorzystywane w leczeniu skojarzonym ze standardową chemioterapią [11]. Podobnie jest w przypadku stosowania przeciwciał monoklonalnych przeciwko antygenom na powierzchni komórek białaczkowych. W OBS lekiem o dużej aktywności jest immunoglobulina anty CD33 sprzężona z kalichemycyną (gentuzumab ozogamycyny), jednak efektywność tego leczenia zależy od masy guza. Im bardziej zaawansowana choroba tym mniejszy efekt terapeutyczny ze względu na duże stężenie antygeny będącego celem terapeutycznym. Zwiększanie dawki leku niesie ze sobą nieakceptowalną toksyczność.

W ostatnich latach pogłębiła się wiedza na temat identyfikacji macierzystych komórek białaczkowych (LSC, leukemic stem cell), które stały się istotnym celem w leczeniu OBS. Wiadomo, że LSC odgrywają kluczową rolę w nawrocie choroby, w związku z tym wydaje się, że zniszczenie ich powinno wiązać się z wyleczeniem chorego. Identyfikacja antygenów powierzchniowych na LSC nie tylko stwarza możliwość ich identyfikacji u chorego, ale również otwiera drogę do zastosowania przeciwciał monoklonalnych przeciwko tym cząsteczkom. Do tej pory zidentyfikowano antygeny takie jak: CD123, CD44, CLL-1, CD96, CD47, CD32 i CD25 [12]. Badania nad zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych dotyczą receptorów CD44, CD123 i CD47. Pierwsze wyniki są zachęcające jednak dalsze badania są niezbędne do potwierdzenia skuteczności takiego leczenia.

W leukemogenezie OBS szczególnie związanej z mielodysplazją ogromne znaczenie ma proces hipermetylacji DNA w obrębie genów kontrolujących cykl komórkowy i genów supresorowych. Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się leki wpływające na proces metylacji kwasów nukleinowych. Leki te są inhibitorami metylotransferazy DNA, co przekłada się na hipometylację kwasów nukleinowych, co z kolei prowadzi do aktywacji genów supresorowych odpowiedzialnych za zahamowanie transformacji i progresji nowotworowej. Obecnie w praktyce klinicznej wykorzystywane są dwa leki hipometylujące azacytyna i decytabina [13]. Wpływają one na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych na OBS. Aktualnie prowadzone jest badanie III fazy nad nowym lekiem demetylujący SGI-110 (guadecytabina), który w badaniach II fazy wydaje się być efektywniejszy od poprzedników [11].

Z uwagi na niezwykle złożoną i zróżnicowaną patogenezę OBS leczenie nie może być oparte na zahamowaniu jednego szlaku sygnałowego. Terapia najpewniej musi być złożona i jak wskazuje dotychczasowa wiedza oparta na leczeniu systemowym wspomaganym leczeniem celowanym. Natomiast ukierunkowanie terapii musi być spersonalizowane w oparciu o profil genowy danego podtypu OBS. Takie postępowanie może doprowadzić do wyleczenia choroby w niektórych przypadkach. Może być też pomostem doprowadzającym chorego do AlloSCT. Terapia celowana może być ponadto wykorzystana w leczeniu podtrzymującym przy obecności choroby resztkowej.

Choroby limfoproliferacyjne

Podobnie jak w przypadku OBS tak i w chorobach limfoproliferacyjnych indolentnych i agresywnych zróżnicowanie patogenetyczne jest tak duże że nie ma dobrego jednego leczenia celowanego w obrębie poszczególnych jednostek chorobowych. Jednak w ostatnich dwóch dekadach proces terapeutyczny został zrewolucjonizowany przez dodanie do standardowego leczenia zdobywcy badań nauk podstawowych nad poszczególnymi typami limfoproliferacji. Przede wszystkim u chorych z rozrostami wywodzącymi się z komórek B do standardowego leczenia dołączono przeciwciało monoklonalne anty CD20, co istotnie przełożyło się na wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższe przeżycie wolne od objawów choroby oraz całkowite przeżycie. Pierwsze do praktyki klinicznej zostało wprowadzone hybrydowe ludzko-mysie przeciwciało reagujące z antygenem CD20 – rytuksimab [14]. Kolejne przeciwciało anty CD20 to ofatumumab, który jest ludzkim przeciwciałem reagującym z innym epitopem niż rytuksimab. Obecnie trwają badania nad wprowadzeniem przeciwciała II generacji, obinutuzumabu, które jest ludzkim przeciwciałem glikozylowanym we fragmencie Fc co zwiększa jego zdolność do wiązania komórek immunokompetentnych i powoduje wyższą cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał oraz fagocytozę [15]. Ponadto wiązanie obinutuzumabu z antygenem CD20 indukuje niezwiązaną z apoptozą bezpośrednią śmierć komórek. Jednak podobnie jak rytuksimab jest on stosowany w skojarzeniu z chemioterapią.

Innym punktem uchwytu dla leczenia celowanego rozrostów z linii B jest droga receptora komórki B (BCR, B-cell receptor) [16] Dokładne poznanie jego szlaku sygnałowego opartego na przekazywaniu sygnału przez kaskadę kinaz tyrozynowych takich jak śledzionowa kinaza tyrozynowa (SYK, spleen tyrosi-

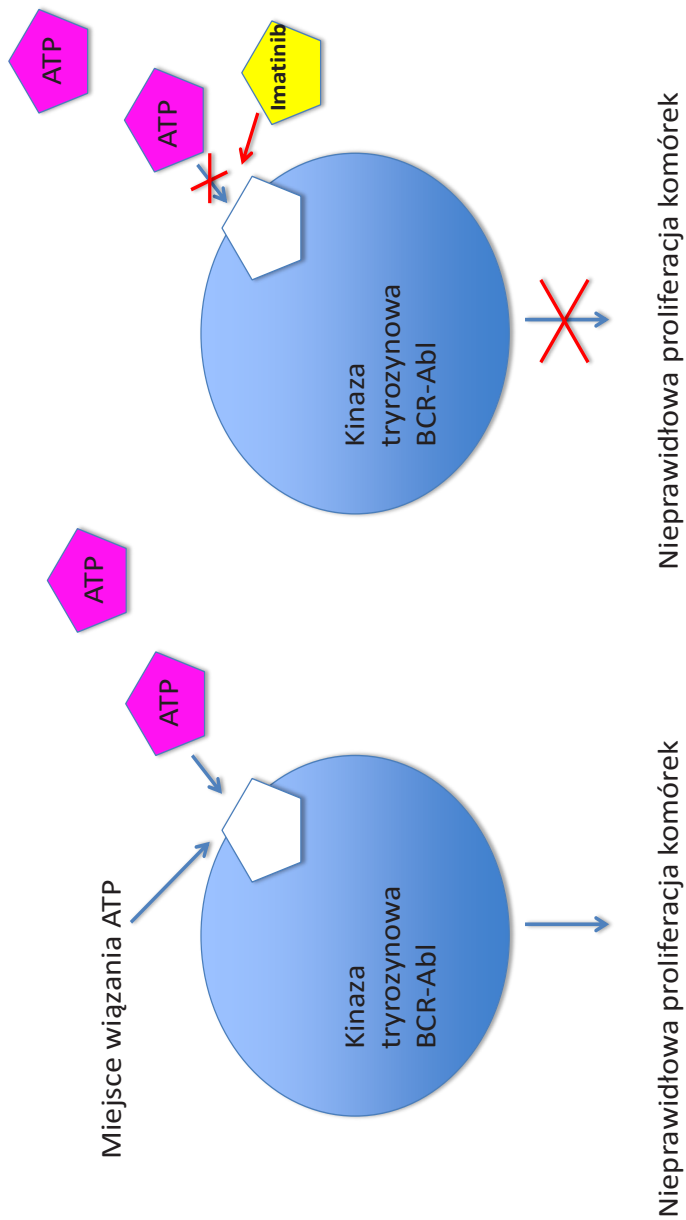
ne kinase), kinaza fosfatydyloinozytolu-3 (PI3K, fosfatydilo 3-inozitol kinase) czy kinaza Brutona (BTK, Burton kinase). Aktywacja receptora BCR skutkuje nadmierną proliferacją i przeżyciem komórek. Te obserwacje doprowadziły do badań nad inhibitorami przekazywania sygnału tego szlaku. Ibrutinib jest cząsteczką hamująca kinazę Brutona i doprowadza do apoptozy komórek [17]. Drugim lekiem wprowadzonym do praktyki klinicznej jest idelalisib, inhibitor kinazy PI3K [18]. Podobnie jak ibrutinib doprowadza do apoptozy komórek.

Znakomitym przykładem personalizacji terapii są strategie modyfikacji układu immunologicznego tak, aby walczył z nowotworem. Jedną z tych metod oparta jest na przeciwciałach skierowanych przeciwko punktom kontrolnym układu immunologicznego (CTLA-4 i PD-1) tak, aby zostały wyindukowane limfocyty T do walki z nowotworem. Drugą strategią, CAR-T, polega na podaniu genetycznie zmodyfikowanych limfocytów T ukierunkowanych na receptor specyficzny dla antygenów na komórkach nowotworowych (CAR, chimeric antygen receptor)[19]. Zastosowanie CAR-T wiążących antygen CD19 u chorych z nawrotową i oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wykazało bardzo wysoką skuteczność, mierzoną odsetkiem całkowitych odpowiedzi (około 70%). W chwili obecnej trwają badania II fazy w ostrej białaczce limfoblastycznej, a także badania przedkliniczne oceniające skuteczność tej metody w innych nowotworach układu krwiotwórczego [20].

Podsumowanie

Personalizacja terapii bez wątplenia stanowi przyszłość leczenia hematologicznego. Stopień indywidualizacji będzie zależał od stanu wiedzy na temat mechanizmów chroniących komórki nowotworowe przed śmiercią. W chwili obecnej w większości nowotworów układu krwiotwórczego leczenie celowane jest dodatkkiem do leczenia systemowego. W przyszłości może będziemy mogli połączyć leki wpływające na kilka szlaków sygnałowych w komórce i terapia będzie się opierać tylko na leczeniu celowanym. Jednak trzeba pamiętać, że wiele z tych leków ma też swoje działanie ogólnoustrojowe, wywołujące czasami bardzo ciężkie i nieodwracalne powikłania.

Rycina 1. Schemat mechanizmu działania imatinibu



Piśmiennictwo:

1. Jabbour E. Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *Am. J. Hematol.* 2016; 91: 59–66.
2. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90: 1440–54.
3. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N., Deininger M.W., Silver R.T., Goldman J.M., Stone R.M., Cervantes F., Hochhaus A., Powell B.L., Gabrilove J.L., Rousselot P., Reiffers J., Cornelissen J.J., Hughes T., Agis H., Fischer T., Verhoef G., Shepherd J., Saglio G., Gratwohl A., Nielsen J.L., Radich J.P., Simonsson B., Taylor K., Baccarani M., So C., Letvak L., Larson R.A.; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2408–17.
4. Miller G.D., Bruno B.J., Lim C.S. Resistant mutations in CML and Ph+ALL – role of ponatinib. *Biologics.* 2014; 8: 243–254.
5. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J., Guilhot F., Huguet F., Nicolini F., Legros L., Charbonnier A., Guerci A., Varet B., Etienne G., Reiffers J., Rousselot P. Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1029–35.
6. Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P., Agape P., Nicolini F.E., Varet B., Gardembas M., Etienne G., Réa D., Roy L., Escoffre-Barbe M., Guerci-Bresler A., Tulliez M., Prost S., Spentchian M., Cayuela J.M., Reiffers J., Chomel J.C., Turhan A., Guilhot J., Guilhot F., Mahon F.X. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 10; 32(5): 424–30.
7. Mahon F.X., Richter J., Guilhot J., Muller M.C., Dietz C., Porkka K., Hjorth-Hansen H., Gruber F., Panagiotidis P., Ossenkoppelle P., Mayer J., Almeida A., Machova Polakova K., Ehrencrona H., Kairisto V., Berger, Olsson Stromberg U., Mustjoki S., Hochhaus A., Pfirrmann M., Saussele S., Interim Analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in Chronic Myeloid Leukemia: The EURO-SKI study. *ASH 2014, Abstract 151.*
8. Arber D.A., Brunning R.D., Le Beau M.M., Falini B., Vardiman J.W., Porwit A., Thiele J., Bloomfield C.D. Acute Myeloid Leukemia and Related Precursor Neoplasms, WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008.
9. König H., Levis M. Targeting FLT3 to treat leukemia. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19: 37–54.

10. Schiller G.J., Tuttle P., Desai P. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant in FLT-3-ITD-Positive AML: The Role for FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors Post Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016.
11. Kadia T.M., Ravandi F., Cortes J., Kantarjian H. New Drugs in Acute Myeloid Leukemia. *Ann Oncol.* 2016.
12. Majeti R. Monoclonal antibody therapy directed against human acute myeloid leukemia stem cells. *Oncogene.* 2011; 30: 1009–19.
13. Robak T., Szmigielska-Kapłon A., Pluta A., Grzybowska-Izydorczyk O., Wolska A., Czermerska M., Wierzbowska A. Novel and emerging drugs for acute myeloid leukemia: pharmacology and therapeutic activity. *Curr Med Chem.* 2011; 18: 638–66.
14. Bezombes C., Fournié J.J., Laurent G. Direct effect of rituximab in B-cell-derived lymphoid neoplasias: mechanism, regulation, and perspectives. *Mol. Cancer Res.* 2011; 9: 1435–42.
15. Goede V., Klein C., Stilgenbauer S. Obinutuzumab (GA101) for the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Other B-Cell Non-Hodgkin's lymphomas: A Glycoengineered Type II CD20 Antibody. *Oncol Res Treat.* 2015; 28: 185–192.
16. Niemann C.U., Wiestner A. B-cell receptor signaling as a driver of lymphoma development and evolution. *Semin. Cancer Biol.* 2013; 23: 410–21.
17. Smith M.R. Ibrutinib in B lymphoid malignancies. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16: 1879–87.
18. Curran E., Smith S.M. Phosphoinositide 3-kinase inhibitors in lymphoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2014; 26: 469–75. Brentjens R.J., Davila M.L., Riviere I. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 177ra38.
19. Lee D.W., Stetler-Stevenson M., Sabatino M., et al. Intent-to-treat results of a phase I trial of CD19 chimeric antigen receptor engineered T cells using a consistent treatment regimen reveals a 67% complete response rate in relapsed, refractory acute lymphoblastic leukemia. *ASH.* 2014; abstract 381.

ROZDZIAŁ IV

Diagnostyka w medycynie personalizowanej

Artur Kowalik

Wstęp

Dawno już zaobserwowano, że każdy pacjent leczony z zastosowaniem tej samej terapii bardzo indywidualnie odpowiadał na leczenie. Zdarzają się przypadki tak dramatyczne jak pełne wyleczenie, a z drugiej strony inne kończące się zgonem pacjenta nie z powodu postępów samej choroby, ale działań niepożądanych wywołanych lekiem. Dzieje się tak dlatego, że każdy z nas ma unikalny genom (zbiór wszystkich genów oraz pozostałych sekwencji DNA). To właśnie genom decyduje o naszej różnorodności, a z drugiej strony o większym lub mniejszym podobieństwie. Decyduje o naszym wzroście, kolorze oczu, włosów, a także o predyspozycjach do chorób oraz odpowiedzi na leczenie. Dzięki poznaniu genomu ludzkiego, szerszemu poznaniu podłoża molekularnego chorób oraz postępom w technologiach diagnostycznych, w tym w sekwencjonowaniu DNA, możliwe stało się zapoczątkowanie ery medycyny personalizowanej. Medycyna personalizowana (MP) jest to prowadzenie wielospecjalistycznego leczenia w sposób zindywidualizowany w oparciu o szczegółowe dane diagnostyczne, w tym genetyczne.

Narodziny medycyny personalizowanej

Korzenie MP sięgają roku 1953 kiedy w czasopiśmie Nature dwaj naukowcy Francis Crick and James D. Watson ogłosili strukturę podwójnej helisy DNA. To epokowe odkrycie otwiera drogę do rozwoju biologii molekularnej i technologii

klonowania DNA. W rezultacie bardzo dynamicznie rozszerza się nasza wiedza o molekularnym podłożu chorób. W 1990 Departament Energii USA oraz Narodowe Instytuty Zdrowia w USA inicjują projekt poznania całego ludzkiego genomu. Wkrótce dołączają do niego inne kraje (Niemcy, Francja, Japonia, Chiny i Wielka Brytania) tworząc globalne konsorcjum. Równocześnie pracę nad projektem podejmuje komercyjna firma Celera z USA. Dzięki temu wyścigowi projekt udaje się ukończyć w ciągu 10 lat, a nie jak pierwotnie zakładano w ciągu 15. W 2000 oba konkurencyjne zespoły ogłaszają swoje pierwsze wersje genomu ludzkiego. Ostateczny pełniejszy genom ogłoszono trzy lata później dzięki połączeniu zdobytych danych przez oba zespoły oraz uzupełnieniu braków. W trakcie realizacji Projektu zautomatyzowano technikę sekwencjonowania DNA oraz stworzono technikę mikromacierzy do wysokoprzepustowej (globalnej) analizy ekspresji genów w próbkach biologicznych. Poznanie ludzkiego genomu umożliwiło i przyspiesza jeszcze bardziej poznawanie podstaw chorób oraz rozwój przemysłu biotechnologicznego. Dzięki pracom Cesara Milsteina oraz Georges'a Koehlera w 1975 roku powstaje technologia produkcji przeciwciał monoklonalnych. Otwiera to nowe możliwości diagnostyczne oraz terapeutyczne. Wytworzone techniki badawcze, rozwój biotechnologii oraz dynamicznie gromadzona wiedza o chorobach prowadzą do bujnego rozwoju nowoczesnych terapii tzw. terapii celowanych. Terapia celowana to lek skierowany przeciwko określonej defektowi genetycznemu [1, 2]. Rozpoczyna się era MP.

Medycyna personalizowana to inaczej podanie właściwego leku właściwemu pacjentowi we właściwym czasie

Prowadzenie leczenia w sposób personalizowany wymaga odpowiednich technik diagnostycznych. Na szczęście dzięki bujnemu rozwojowi biologii molekularnej w drugiej połowie XX w. w tym stworzeniu technologii łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. polymerase chain reaction – PCR) w latach 80-tych XX w. technologie diagnostyczne są na wyciągnięcie ręki (Tab. 1) [3].

Tabela 1. Metody diagnostyczne najczęściej stosowane w medycynie personalizowanej

Metoda	Zalety	Wady
Immunohistochemia - IHC	rutynowo stosowana w patologii, nie wymaga drogiego sprzętu, można przestrzennie ocenić poziom ekspresji oraz zidentyfikować typ komórek wykazujących ekspresję badanego białka	subiektywność oceny, metoda jakościowa
Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ - FISH	rutynowo stosowana w diagnostyce, jednoznaczna do oceny	złożona, droga,
Sekwencjonowanie Sangerowskie	złoty standard diagnostyki molekularnej, wykrywa wszystkie mutacje i je identyfikuje	czasochłonna, czułość tylko 10-20%, wymaga znacznej inwestycji sprzętowej
Real Time PCR - PCR z detekcją w czasie rzeczywistym - qPCR	szybka, mniej wrażliwa na degradację DNA, czułość około 1-5%, na rynku są dostępne testy CE-IVD	wykrywa tylko znane mutacje,
digitalny PCR - ddPCR	szybka, mniej wrażliwa na degradację DNA, bardzo czuła 0,01-1%, nadaje się do analizy ctDNA	wykrywa tylko znane mutacje,
sekwencjonowanie nowej generacji - NGS	wykrywa wszystkie mutacje i je identyfikuje, bardzo duża i kompleksowa ilość informacji, w przypadku analizy wielu próbek w jednym eksperymencie, koszt pojedynczej próbki niski, czułość 1-5% choć zależy od ilości próbek w jednym eksperymencie	czasochłonna, drogi cały eksperyment, wymaga zaawansowanego sprzętu, analiza jest złożona

Medycyna personalizowana w klinice

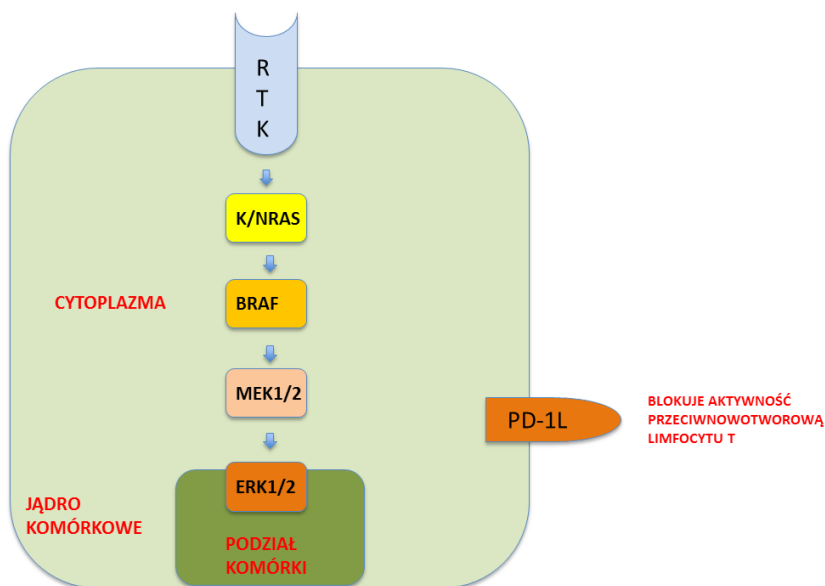
Tabela. 2 Przykłady terapii celowanej, cele molekularne, rodzaj badania oraz metody diagnostyki wykorzystywane do stratyfikacji do leczenia pacjentów.

Nowotwór	lek	cel	badanie geny/białko	rodzaj badania	metoda
Przewlekła białaczka szpikowa (CML)	Imatinib	BCR/ABL1	BCR/ABL	badanie obecności fuzji BCR/ABL oraz monitorowanie ilości BCR/ABL1 w trakcie leczenia	RT-PCR, RQ-PCR
Rak piersi z nadekspresją HER2	Trastuzumab	HER2	HER2	badanie obecności nadekspresji HER2/amplifikacji HER2	IHC, FISH
GIST	Imatinib, sunitynib, dasatinib, nilotinib	KIT, PD-GFRA	KIT, PD-GFRA	badanie obecności mutacji w KIT, PDGFRA	sekwencjonowanie Sangerowskie DNA, NGS
Rak jelita grubego	Cetuksymab Panitumumab	EGFR	KRAS, NRAS	badanie obecności mutacji w KRAS, NRAS	sekwencjonowanie Sangerowskie DNA, qPCR, NGS
Niedrónokomórkowy rak płuca	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib	EGFR	EGFR	badanie obecności mutacji w EGFR	sekwencjonowanie Sangerowskie DNA, qPCR, NGS
Czerniak	Vemurafenib, Dabrafenib	BRAF	BRAF	badanie obecności mutacji w BRAF	sekwencjonowanie Sangerowskie DNA, qPCR, NGS
Niedrónokomórkowy rak płuca	Crizotinib	EML4-ALK	EML4-ALK	obecności fuzji EML4-ALK	FISH, IHC, qPCR
Rak jajnika	Olaparib	PARP-1	BRCA1/2	badanie obecności mutacji w BRCA1/2	sekwencjonowanie Sangerowskie DNA, qPCR, NGS
Niedrónokomórkowy rak płuca	Pembrolizumab	PD-1L	PD-1L	ocena ekspresji PD-1L	IHC

Jednym z pierwszych leków z grupy terapii celowanej w przypadku chorób onkologicznych jest trastuzumab (Tab. 2). Trastuzumab to przeciwciało monoklonalne blokujące aktywność receptora HER2 (receptorowa kinaza tyrozyno-

wa) (Ryc. 1). Dzięki danym z mikromacierzy okazało się, że nadekspresję receptora HER2 (nadmierna produkcja receptora HER2, która na powierzchni komórek raka ciągle stymuluje podział) wykazuje około 20% inwazyjnych raków piersi. Szybko dowiedziono, że w tej grupie chorych lek jest bardzo skuteczny i potrafi odwrócić niekorzystny przebieg kliniczny tego podtypu raka piersi. Dla właściwej stratyfikacji potrzeba było wiarygodnego testu, którego wyniki są w stanie wytypować pacjentów, którzy mają szansę odnieść korzyść z leczenia trastuzumabem. Bardzo szybko, już w 1998 stworzono test na bazie techniki immunohistochemicznej (IHC), dzięki temu patolog jest w stanie ocenić stopień ekspresji w próbce pooperacyjnej każdego raka piersi. Szybko okazało się, że sam test nie wystarcza w przypadkach niejednoznacznych jeśli chodzi o stopień ekspresji receptora HER2 na powierzchni komórek nowotworowych.

Ryc. 1 Schemat budowy szlaku kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK).



* Białka tworzące ten szlak stanowią cel dla różnych terapii w różnych nowotworach (np. zmutowane białko BRAF jest blokowane przez vemurafenib/dabrafenib w leczeniu czerniaka; zmutowane białko EGFR jest blokowane przez gefitinib/erlotinib w raku płuca). Mutacje genów

kodujących białka NRAS i KRAS powodują brak skuteczności przeciwciał (np. Cetuksymab, Panitumumab) blokujących EGFR w raku jelita grubego. Stymulacja aktywności MAPK może więc być wywołana na różnym poziomie szlaku. Białko PD-1L ulega ekspresji na komórkach nowotworowych blokując aktywność przeciwnowotworową limfocytów T naciekających guz nowotworowy. RTK – receptorowa kinaza tyrozynowa np. EGFR, HER2, KIT.

Problem niejednoznacznych wyników rozwiązało zaadaptowanie technologii fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH ang. *fluorescence in situ hybridization*) (Tab. 1) dla oceny już nie ekspresji samego białka receptorowego, ale statusu genu kodującego receptor HER2, mianowicie czy liczba kopii *HER2* w komórkach raka piersi uległa zwielokrotnieniu w stosunku do liczby chromosomów na którym ten gen leży. Do dnia dzisiejszego żyją pacjentki, u których właśnie pod koniec lat 90-tych XX wieku zastosowanie trastuzumabu spowodowało całkowite wyleczenie z choroby. Remisja trwa do chwili obecnej. Jednakże należy nadmienić, że pacjenci bardzo różnie odpowiadają na leczenie trastuzumabem, pomimo stratyfikacji. Podejrzewa się, że o różnej skuteczności tej terapii decydują mutacje w białkach wewnątrzkomórkowych przekazujących sygnał do jądra komórkowego. W terapii uzupełniającej szacuje się, że zastosowanie trastuzumabu przez jeden rok redukuje ryzyko nawrotu o około 50%. Dodatkowo u niektórych w trakcie terapii rozwija się kardiotoxycyzość. Jest to obecnie przedmiotem intensywnych badań [4]. Trastuzumab jest wykorzystywany również w leczeniu raka żołądka.

Pod koniec lat 90. XX wieku zaczęto stosować do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) imatinib. Wkrótce pokazano, że u około 90-95% pacjentów z CML wykrywa się chromosom fuzyjny powstały w wyniku wzajemnej translokacji końcówek chromosomów 9 i 22 (t(9;22) (q34, q11)) za pomocą metody cytogenetycznej. U pozostałych pacjentów z rozpoznaniem CML translokacja występuje, ale można ją wykryć tylko za pomocą metod molekularnych takich jak RT-PCR (ang. *reverse transcription PCR*) lub metody FISH. Imatinib w przeciwieństwie do trastuzumabu (przeciwciało monoklonalne) to drobnocząsteczkowy inhibitor. Lek ten opracowano na podstawie danych krystalograficznych oraz modelowania molekularnego z wykorzystaniem metod bioinformatycznych. Skuteczność leku okazała się imponująca co spowodowało

rejestracje imatynibu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do leczenia CML już w 2001 roku. Wykrycie translokacji t(9;22)q34;q11) potwierdzało kliniczne rozpoznanie CML i umożliwiało rozpoczęcie leczenia imatinibem. Niestety z biegiem czasu okazało się, że niektórzy pacjenci są odporni na leczenie jeszcze przed jego zastosowaniem (oporność pierwotna - to obecność mutacji w komórkach nowotworowych powodujących niewrażliwość na zastosowany inhibitor) lub tracą odpowiedź na leczenie w jego trakcie (oporność wtórna). Do nawrotu choroby dochodzi u około 10% pacjentów w trakcie 5 lat obserwacji. Stało się jasne, że koniecznie potrzeba czulszych metod, które pozwoliłyby na skuteczne monitorowanie odpowiedzi na leczenie. Wczesne wykrycie utraty wrażliwości komórek białaczkowych na imatinib umożliwia zmianę dawki lub rozpoczęcie innej procedury terapeutycznej. W tym samym czasie na szczęście następuje bujny rozwój technik PCR w tym PCR z detekcją w czasie rzeczywistym z wykorzystaniem barwników fluorescencyjnych (Real Time PCR) (Tab.1). Dzięki stosowaniu tej techniki staje się możliwa personalizacja leczenia CML oraz monitorowanie jego skuteczności. Jest to szczególnie ważne w związku z wprowadzeniem obecnie do leczenia CML inhibitorów II i III generacji, następców imatynibu. Dzięki odpowiedniej diagnostyce molekularnej oraz dostępności bardzo skutecznych inhibitorów długość życia pacjentów leczonych z powodu CML bardzo się wydłużyła, a u niektórych pacjentów choroba być może nigdy nie nawróci. CML jest przykładem sukcesu nowoczesnej farmakoterapii oraz zaawansowanej diagnostyki molekularnej [6,7].

GIST

W tym samym czasie okazało się, że imatinib jest skuteczny również w guzach zrębu przewodu pokarmowego (GIST), w których w 85% przypadków występuje mutacja w genie *KIT* (ekson 11 70% przypadków, ekson 9 5-12% przypadków, ekson 13 i 17 1-2% przypadków). Natomiast mutacje w genie *PDGFRA* w GIST wykrywa się w około 5%, głównie w guzach umiejscowionych w żołądku. Diagnostyka molekularna (sekwencjonowanie DNA) odgrywa bardzo ważną rolę, ponieważ odpowiedź na leczenie zależy od typu mutacji i jej umiejscowienia w genach *KIT* i *PDGFRA* (kodują receptorowe kinazy tyrozynowe) (Ryc.1). Najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskują pacjenci z mutacją w eksonie 11. Z drugiej strony wykrycie mutacji D842V w genie *PDGFRA* powoduje pierwotną oporność na leczenie imatinibem oraz niestety również inhibitorami II generacji takimi jak

sutynitib, dasatinib, nilotinib czy sorafenib (Tab. 2). Dodatkowo około 50% GIST bez mutacji w *KIT* czy *PDGFRA* tzw. GISTwt (wilde type) wykazuje pierwotną oporność na imatinib. Natomiast mutacje wykryte w eksonie 9 genu *KIT* wymagają dla skutecznego leczenia podwójnej dawki imatinibu dla wywołania efektu terapeutycznego. Z biegiem leczenia dochodzi do oporności wtórnej. Odpowiadają za to mutacje w genie *KIT* w eksonach 13 i 14 kodującym rejon domeny kinazy tyrozynowej, odpowiedzialny za wiązanie ATP. Mutacje nadające oporność na leczenie wykrywa się również w eksonach 17 i 18, które kodują domenę odpowiedzialną za aktywację i utrzymanie w aktywnej konformacji. Identyfikacja mutacji wtórych metodami diagnostyki molekularnej jest niezwykle ważna dla kontynuacji leczenia inhibitorami kolejnych generacji, a zwłaszcza ich odpowiednie doboru. Sutynityb jest skuteczny w przełamywaniu oporności spowodowanej przez mutacje obecne w eksonach 13 i 14. Natomiast nie jest on skuteczny w blokowaniu aktywności kinazy spowodowanej mutacjami w eksonach 17 i 18. Należy nadmienić, że diagnostyka molekularna w GIST wspomaga rozpoznanie, dobór skutecznej dawki imatinibu oraz pomaga w wyborze leczenia drugiej linii w przypadku oporności wtórnej na leczenie.

Rak jelita grubego

Na początku XXI wieku rozpoczyna się również historia terapii celowanej rozlanego raka jelita grubego (rRJG). Wprowadzono do leczenia dwa przeciwciała monoklonalne tj. Cetuksymab oraz Panitumumab, które blokują funkcjonowanie receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR). Początkowo, zastosowanie leku opierano na wyniku immunohistochemicznym oceniającym ekspresję białka EGFR na powierzchni komórek nowotworowych oraz braku mutacji w eksonie 2 genu *KRAS* (Ryc.1). Jednakże później po analizie danych z badań klinicznych okazało się, że wynik IHC EGFR jest niemiarodajny, ponieważ pacjenci z wynikiem negatywnym odpowiadali na leczenie, natomiast pacjenci z obecną mutacją w genie *KRAS* eksonie drugim nie uzyskiwali korzyści z leczenia ww. przeciwciałami. W rezultacie wymogiem do zastosowania terapii celowanej w raku jelita grubego był brak mutacji w genie *KRAS* w eksonie 2. Mutacja w genie *KRAS* w eksonie 2 w raku jelita grubego jest obecna w 40% przypadków. W związku z tym stosując metody diagnostyki molekularnej prowadzono stratyfikację pacjentów do leczenia przeciwciałami monoklonalnymi. Jednakże wyniki leczenia przeciwciałami w kombinacji z chemioterapią

w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii nie były zadowalające. Skojarzone leczenie (przeciwciała + chemioterapia) wydłużały czas wolny od progresji tylko o około 6-8 tygodni. Natomiast całkowite przeżycie wzrastało o około 4 miesiące. W celu poprawy skuteczności, zaczęto poszukiwać innych czynników predykcyjnych. Na podstawie wyników badań podstawowych podejrzewano, że mutacje mogą dotyczyć innej części genu *KRAS* oraz innych genów. Retrospektywna analiza obecności mutacji w eksonach 3 i 4 genu *KRAS* oraz 2-4 eksonu *NRAS*, przeprowadzona została na próbkach tkankowych pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych (Ryc.1). Wykazano, że tylko pacjenci bez mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* odnoszą znaczącą korzyść z leczenia. Ważną informacją uzyskaną dzięki tej analizie retrospektywnej było to, iż u pacjentów bez mutacji w *KRAS* w eksonie 2, leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, u których w analizie retrospektywnej wykryto mutacje w innych eksonach *KRAS* lub *NRAS*, zastosowane leczenie przyspieszało rozwój choroby. Obecnie stratyfikacja pacjentów do leczenia Cetuksymabem oraz Panitumabem opera się na analizie eksonów 2-4 w obu genach tj. *KRAS* i *NRAS*. Łącznie w rRJK mutacje w obu genach wykrywa się u 55% pacjentów. Dodatkowo zaleca się stosowanie metod bardzo czułych (np. qPCR, NGS czy ddPCR) potrafiących wykryć klon oporny na terapię (z mutacją w genach *KRAS* lub *NRAS*), który może stanowić mniejszość przed rozpoczęciem leczenia. Jest jeszcze wiele do zrobienia w przypadku leczenia rRJK, ponieważ odpowiedź na terapię celowaną nie jest długotrwała w porównaniu do obecnie stosowanego schematu chemioterapeutycznego. Pomimo to na dzień dzisiejszy udało się zawęzić grupę pacjentów z rRJK, potencjalnych kandydatów do terapii Cetuksymabem czy Panitumumabem do odsetka 45% (grupa bez mutacji w *KRAS* i *NRAS*), u których leczenie może być skuteczne wydłużając życie o wiele miesięcy. Mutacje w genach *KRAS* (50%) i *NRAS* (5%) powodują stałą aktywację tych białek a tym samym szlak MAPK pozostaje stale aktywny (Ryc. 1). Blokowanie EGFR będącego pierwszym ogniwem szlaku MAPK jest więc u pacjentów z mutacjami *KRAS* i *NRAS* nieskuteczne. Jednym z mechanizmów oporności na Cetuksymab jest również pojawienie się mutacji (S492R) w genie kodującym receptor EGFR w trakcie terapii. Mutacja (S492R) uniemożliwia przyczepianie się Cetuksymabu do EGFR. Jednakże komórki nowotworowe pozostają wrażliwe na Panitumumab. W związku z tym również w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie Cetuksymabem zaleca się poszukiwanie mutacji S492R co

może umożliwić kontynuację leczenia przeciwciałami monoklonalnymi poprzez stosowanie Panitumumabu. Bez diagnostyki molekularnej prowadzenie tej terapii nie byłoby możliwe [7-9].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w leczeniu stosuje się obecnie kilka drobnocząsteczkowych inhibitorów (gefitinib, erlotinib, crizotinib, afatinib). Początki terapii celowanej w NDRP to gefitinib i erlotinib, który zaczęto stosować na początku XXI wieku. Pierwsze badania kliniczne prowadzono w oparciu o dane dotyczące nadekspresji receptora EGFR w NDRP. Analiza danych dotycząca skuteczności tego leczenia wskazywała, że znacznie częściej odpowiedź na leczenie uzyskiwali pacjenci o takich cechach: płeć żeńska, niepalący papierosów oraz pochodzenie azjatyckie. Poszukując odpowiedzi na pytanie jaki mechanizm molekularny, inny niż ekspresja EGFR, determinuje odpowiedź na leczenie przeprowadzono badanie molekularne części genu kodującego domenę kinazy tyrozynowej, którą blokują inhibitory. Wkrótce stało się jasne, że na leczenie odpowiadają tylko osoby, u których w komórkach nowotworowych NDRP występuje mutacja aktywująca w czterech eksonach (18-21) kodujących domenę kinazy tyrozynowej EGFR (Ryc.1). Dodatkowo badania rozwiązały zagadkę azjatyckiego pochodzenia wśród odpowiadających na leczenie. Mutacje w EGFR występują u 40% populacji azjatyckiej, a tylko u 10% w populacji kaukaskiej. Podobnie jak w przypadku rRJK okazało się, że terapia przestaje działać z biegiem czasu. Zwykle za wytworzenie oporności wtórnej odpowiada mutacja T790M w *EGFR*, którą wykrywa się u 50% pacjentów. Należy nadmienić, że niektórzy pacjenci wykazują oporność pierwotną na leczenie ponieważ mutację T790M wykrywa się u 5% już przed rozpoczęciem leczenia. Mutacja ta jest obecna w bardzo małej ilości komórek tworzących guz nowotworowy (klonalność nowotworu). W związku z tym do diagnostyki i stratyfikacji pacjentów z NDRP zaleca się testy CE-IVD na bazie qPCR, których czułość jest w granicach 1-5% lub inne metody o podobnej czułości (NGS, czy dPCR, Tab.1). Czy mutacja T790M jest już obecna u wszystkich pacjentów przed leczeniem czy zostaje wyindukowana przez to leczenie nie jest do końca jasne. W badaniach klinicznych są nowe inhibitory, które przełamują oporność na mutację T790M [10].

W przypadku około 3% pacjentów z NDRP wykrywa się translokację EML4-ALK związaną z rozwojem tego nowotworu. W terapii używa się bardzo skutecz-

nego inhibitora ALK (kryzotinib). Kwalifikacja do terapii opiera się na wykryciu translokacji za pomocą metody FISH lub IHC. W badaniach klinicznych są już inhibitory ALK nowej generacji, które przełamują oporność na kryzotinib spowodowaną przez pojawienie się dodatkowych mutacji w domenie kinazy ALK. Do prowadzenia skutecznego leczenia NDRP wymagane jest zastosowanie kombinacji metod począwszy od FISH i IHC poprzez sekwencjonowanie Sangerowskie, a skończywszy na metodach opartych o qPCR czy NGS [11]. Znow bez bardzo czułych metod molekularnych nie byłoby możliwe zastosowanie leczenia terapią celowaną oraz odpowiednio szybka reakcja na zmiany w odpowiedzi na leczenie związane z narastającą opornością na leczenie.

Należy nadmienić, że w 2015 w USA dopuszczono do stosowania w leczeniu NDRP inhibitory PD-1L (ang. programmed cell death ligand -1) w raz z testem IHC oceniającym ekspresję PD-1L na komórkach nowotworowych. PD-1L jest negatywnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej (Ryc.1) [12].

Czerniak

Duży postęp jeśli chodzi o farmakoterapię dokonał się w ciągu ostatnich kilku lat w terapii czerniaka rozlanego. Wprowadzenie do leczenia inhibitorów BRAF (vemurafenib, dabrafenib) wymusiło zastosowanie diagnostyki molekularnej do stratyfikacji pacjentów do tej terapii. Mutacja V600E/K/M występuje w około 50% czerniaków. Również ważne dla przewidywania skuteczności leczenia jest oznaczenie typu mutacji ponieważ w przypadku mutacji V600K/M/R odpowiedź na leczenie jest gorsza w porównaniu do V600E. Na szczęście V600K/M/R mutacje stanowią około 10% wszystkich wykrywanych mutacji V600 w *BRAF* (Tab. 2). Zwykle odpowiedź na leczenie trwała około 6 miesięcy (mediana całkowitego przeżycia). Jednakże w 2015 roku do leczenia czerniaka rozlanego wprowadzono kombinację inhibitora BRAF (dabrafenib) z inhibitorem MEK (trametinib) (Ryc.1), która znacznie wydłużyła czas przeżycia wolny od progresji (około 12 miesięcy) oraz całkowite przeżycie do ponad 2 lat! Jest to dawno oczekiwany sukces w terapii rozlanego czerniaka. Do diagnostyki mutacji *BRAF* V600 w tkance nowotworowej stosuje się testy na bazie qPCR czy sekwencjonowania Sangerowskiego (Tab. 1) [13, 14]. Prowadzone są również badania wykorzystujące krążące nowotworowe DNA (ctDNA) jako źródło materiału do diagnostyki oraz monitorowania skuteczności leczenia czerniaka rozlanego. W tym celu niezbędne jest zastosowanie czulszych metod detekcji takich jak digitalny PCR (Tab. 1).

Choć mutacje BRAF V600 są wykrywane również w rJG (około 10%) oraz raku brodawkowatym tarczycy (40-80%) to inhibitory te nie wykazały tak skutecznego działania jak w przypadku czerniaka.

Rak jajnika

Rak jajnika jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów kobiet. Rocznie w Polsce rozpoznaje się około 3500 nowych przypadków. Natomiast z powodu tego nowotworu w naszym kraju umiera rocznie około 2500 kobiet. Nie ma obecnie żadnych markerów biochemicznych użytecznych we wczesnym wykryciu tego raka. Na początku nowotwór rozwija się bezobjawowo i daje o sobie znać gdy już guz ma wielkość kilku centymetrów oraz występują przerzuty. Tylko u 20-30% pacjentek chorobę rozpoznaje się we wczesnych stadiach, gdzie 5-letnie przeżycia stanowią około 90%. Natomiast prawie 70% raków jajnika rozpoznaje się niestety w wyższych stopniach zaawansowania tj. III i IV z przeżyciem 5-letnim osiągającym 25%. Stąd też wyniki leczenia tego nowotworu są dalekie od zadowalających. Podstawową metodą leczenia raka jajnika jest chirurgia. Chemioterapia jest oparta na związkach platyny. Ostatnio do leczenia tego nowotworu wprowadzono inhibitory poli-ADP rybozy-1 (PARP-1), które wykazują skuteczność u pacjentek z mutacjami w genach *BRCA1/2*. Częstość mutacji dziedzicznych (germinalne) w *BRCA1/2* u pacjentek z rakiem jajnika wynosi około 18%. Natomiast kolejne 8% pacjentek ma mutacje somatyczne tzn. nie dziedziczne ale powstałe w trakcie rozwoju nowotworu i obecne tylko w komórkach nowotworowych. W Polsce do niedawna analizowało się tylko tzw. mutacje założeńskie tj. mutacje charakterystyczne dla danej populacji, które się w niej pojawiły kilkaset lat temu i zostały w tej populacji utrwalone. Mutacji założeńskich dla populacji polskiej wymienia się około 3-5. Bardzo często nie wykrywa się mutacji założeńskich u pacjentek pochodzących z rodzin, w których występowały liczne zachorowania na raka jajnika/piersi. Dzięki rozwojowi technologii sekwencjonowania DNA (NGS) jest możliwe sekwencjonowanie całych genów w sposób szybki i tani (Tab. 1). Gromadzone dane wskazują, że w rodzinach z licznymi zachorowaniami duży odsetek mutacji lokuje się w innych miejscach genów *BRCA1/2* niż mutacje założeńskie. Dodatkowo wykrycie mutacji w *BRCA1/2* u pacjentki, oprócz personalizacji leczenia umożliwia poszukiwanie charakterystycznej mutacji u innych członków rodziny. Wykrycie mutacji u osoby zdrowej umożliwia włączenie jej w program profilaktyczny częstszych

badania oraz zaplanowania wspólnie z ginekologiem, genetykiem klinicznym oraz psychologiem profilaktycznych operacji usunięcia piersi oraz jajników wraz z przydatkami. Jest to szczególnie ważne dlatego, że jak wspomniano wyżej nie ma specyficznych i użytecznych markerów dla wczesnego wykrywania tej choroby. Istotne jest więc wprowadzenie diagnostyki mutacji w *BRCA1/2* za pomocą NGS na jak największą skalę w naszym kraju, szczególnie w aspekcie raka jajnika [15-17].

Biologia nowotworu – implikacje diagnostyczno-terapeutyczne.

Wzrasta znaczenie diagnostyki molekularnej w leczeniu chorób nowotworowych, a zasadniczo bez niej nie byłoby możliwe leczenie w sposób personalizowany. Z przedstawionych powyżej przypadków zastosowania teranostyki (terapia + diagnostyka) można zaobserwować ogólny mechanizm przebiegu odpowiedzi na leczenie. W przypadku dopasowania na podstawie badań molekularnych leku dla danego nowotworu zwykle następuje okresowa odpowiedź na leczenie, która w zależności od nowotworu może trwać od kilku miesięcy (RJK) do kilku (czerniak) i więcej lat (CML). Przyczyna utraty odpowiedzi na leczenie jest związana z samym procesem powstawania nowotworów, który jest zbudowany z grup komórek bardziej podobnych do siebie niż do reszty komórek. Grupy komórek powstają przez podział jednej komórki tworząc tzw. klon komórkowy. Klony komórkowe różnią się między sobą nagromadzonymi mutacjami. Zwykle guz zdominowany jest przez jeden główny klon komórkowy, który wykazuje największą prężność do podziałów komórkowych oraz najlepsze dostosowanie do panujących w guzie warunków tlenowo-odżywczych. Reszta klonów występuje jako subklony, których mutacje nie są zwykle wykrywane w badaniach molekularnych przeprowadzanych przed leczeniem, ponieważ są w mniejszości (Ryc. 2). Diagnostyka molekularna kwalifikująca do leczenia zwykle wykrywa mutacje obecne w klonie dominującym. Na tej podstawie dobiera się leczenie. W trakcie leczenia klony wrażliwe na leczenie są eliminowane. W tym samym czasie zwalnia się przestrzeń życiowa do rozwoju klonów opornych na wprowadzony lek (Ryc. 2). Po pewnym czasie klony oporne na leczenie dominują skład guza. Następuje wznowa czyli nawrót choroby. W zależności od składu poliklonalnego guza (obecności mutacji opornych lub prężności powstawania nowych mutacji powodujących oporność) oraz potencji stosowanych inhibitorów, jak również aktywności przeciwnowotworowych układu immunologicznego okres ten może

trwać właśnie od kilku miesięcy do kilku czy kilkunastu lat. W przypadku gdy jest możliwe pobranie materiału ze wznowy wykonuje się powtórnie diagnostykę molekularną.

Rycina 2. Schemat ewolucji guza pod wpływem leczenia. Kolor zielony, ciemno zielony, niebieski – kłony komórkowe wrażliwe na terapię lekiem A i B. Kolor czerwony – kłony komórkowe odporne na terapię lekiem A. Kolor żółty – kłony komórkowe odporne na terapię lekiem B.



Wykrycie mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie wznowy, umożliwia wybór innego inhibitora, który przełamuje powstałą oporność. Zastosowanie nowego inhibitora może doprowadzić do remisji (cofnięcia się choroby). Na poziomie molekularnym następuje powtórnie eliminacja klonów podatnych na leczenie nowym inhibitorem. Po pewnym okresie czasu następuje nawrót choroby (Ryc. 2). Tego typu sytuacje obrazuje w tej chwili leczenie CML, GIST czy NDRP z zastosowaniem inhibitorów kolejnych generacji. Jest to przykład ewolucji guza nowotworowego pod wpływem leczenia. To ewolucja darwinowska w skali mikro, gdzie poszczególne kłony komórkowe walczą o byt w obecności czynnika selekcyjnego, którym w tym przypadku jest lek [18]. Z budowy poliklonalnej nowotworów jak również z ewolucji guza nowotworowego pod wpływem leczenia wynikają ważne implikacje dla diagnostyki oraz leczenia nowotworów. Stratyfikacja pacjentów do terapii celowanych powinna być prowadzona z wykorzystaniem wysokoprzepustowych oraz czułych metod, aby w jednym teście móc wykrywać wszystkie potencjalne mutacje mogące powodować wrażliwość jak i oporność na leczenie inhibitorami oraz wykrywać mutacje występujące nie tylko w klonie dominującym ale również w subklonach. Taką metodą jest NGS, którym można badać panele genowe (50 genów w jednym teście) z dużą czułością 1-5% (Tab. 1). Otrzymane rezultaty diagnostyki pozwolą zaplanować właściwe leczenie. Z rozważań wynika również, że powinniśmy stosować w przyszłości kombinacje inhibitorów, aby blokować klon dominujący oraz pozostałe

subklony. W ten tylko sposób można zablokować ewolucję guza i doprowadzić do jego całkowitego zniszczenia lub do trwałej stabilizacji choroby. Analogiczny wielolekowy i skuteczny schemat obecnie stosuje się w terapii HIV/AIDS. Zrealizowanie tego celu ma duże szanse zważywszy na dużą liczbę nowych leków w badaniach klinicznych. Kolejną kwestią, którą trzeba rozważyć jest rozwijanie metodologii regularnego monitorowania i wczesnego wykrywania niepowodzenia terapii. Bardzo duże nadzieje wiąże się z biopsją płynów, czyli zastosowaniem wolnokrążących komórek nowotworowych (CTC – to komórki, które uwalnia guz nowotworowy do krwiobiegu) lub wolnokrążącego nowotworowego DNA (ctDNA – to DNA uwalniany przez komórki nowotworowe ulegające destrukcji i uwalniające swój pofragmentowany DNA do krwiobiegu). Jest to ważna kwestia zwłaszcza, że nierzadko z powodów anatomicznych lub braku zgody pacjenta na powtórny bolesną i inwazyjną biopsję nie można pozyskać materiału z wznowy dla powtórnego badania molekularnego. Uniemożliwia to zastosowanie właściwej terapii celowanej kolejnego rzutu. Intensywnie prowadzone prace badawcze na całym świecie pokazują użyteczność biopsji płynów w regularnym i nieinwazyjnym monitorowaniu skuteczności leczenia nowotworów litych. Wykorzystanie do monitorowania skuteczności leczenia ctDNA czy CTC pozwala na wykrycie nawrotu choroby o kilka miesięcy wcześniej w porównaniu do obecnie stosowanych metod radiologicznych. W ten sposób zyskuje się cenny czas na zmianę nieskutecznej terapii na inną w oparciu o wynik badania molekularnego. Jak pokazują obecnie doniesienia naukowe biopsja płynów może wspomóc prowadzenie terapii drogami inhibitorami kinaz tyrozynowych i przeciwciałami poprzez monitorowanie obecności mutacji markerowych (mutacji wykrytych w guzie nowotworowym np. w genie *BRAF*, czy *KRAS*) w krążącym w krwiobiegu CTC i ctDNA.

Wyzwania

Obecnie tylko dla 10% pacjentów chorych na nowotwór dostępna jest terapia w oparciu o profil mutacji. Potrzeba dalszych badań aby systematycznie powiększać tę grupę. Dodatkowo tylko w przypadku CML osiągnięto duży sukces stosowania terapii celowanej w postaci długotrwałej (nawet kilkanaście lat i więcej) odpowiedzi na leczenie u ponad 90% pacjentów. W innych nowotworach leczonych wg. protokołu medycyny precyzyjnej niestety odpowiedź trwa od kilku miesięcy do kilku lat. Również potrzeba dalszych badań do pełnego zaadop-

towania do diagnostyki oraz monitorowania skuteczności leczenia „biopsji płynów”. Obecnie są intensywnie inicjowane lub trwają duże perspektywne badania kliniczne oceniające wykorzystanie jako materiału diagnostycznego ctDNA oraz CTC dla diagnostyki i monitorowania skuteczności leczenia. Dużym wyzwaniem na przyszłość jest wykorzystanie do diagnostyki spektrometrii mas, która może umożliwić kompleksowe badanie proteomu (wszystkie białka wytwarzane przez nowotwór) oraz metabolomu (analiza metabolitów) [22].

Podsumowanie

Znaczenie diagnostyki molekularnej w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych będzie systematycznie wzrastać. Musimy jako kraj być na to przygotowani. Można ten cel zrealizować poprzez inwestycje w nowe technologie oraz prowadzenie zaawansowanych badań dotyczących poszukiwania nowych markerów i terapii. Należy podkreślić, precyzyjna diagnostyka i stratyfikacja oraz regularne monitorowanie to również bardzo duże oszczędności finansowe w systematycznie wzrastających wydatkach przeznaczanych na leczenie onkologiczne.

Piśmiennictwo:

1. Lander E.S. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15; 409(6822): 860–921.
2. Gharwan H., Groninger H. Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015 Dec 31. Doi: 10.1038/nrclinonc.2015.213. [Epub ahead of print].
3. Domagała P., Kowalik A., Badanie molekularnych markerów wykorzystywanych w leczeniu chorych na raka jelita grubego. *Pol. J. Pathol.* 2014; 65 (4) (suplement 1): S59–S77.
4. Arteaga C.L., Sliwkowski M.X., Osborne C.K., Perez E.A., Puglisi F., Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011 Nov 29; 9(1): 16–32. Doi: 10.1038/nrclinonc.2011.177.
5. Baccarani M., Soverini S., De Benedittis C. Molecular monitoring and mutations in relapsed myeloid leukemia: how to get the most out of your tyrosine kinase inhibitor. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2014: 16775. doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.167.
6. Baccarani M., Castagnetti F., Gugliotta G., Rosti G.A. Review of the European Leukemia Net recommendations for the management of CML. *Ann. Hematol.* 2015 Apr; 94 Suppl 2: S141–7. Doi: 10.1007/s00277-015-2322-2. Epub 2015 Mar 27.

7. Van Cutsem E.1, Lenz H.J.2, Köhne C.H.2, Heinemann V.2, Tejpar S.2, Melezínek I.2, Beier F.2, Stroh C.2, Rougier P.2, van Krieken J.H.2, Ciardiello F.2. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin. Oncol.* 2015 Mar 1; 33(7): 692–700. Doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812. Epub 2015 Jan 20.
8. Douillard J.Y.1, Oliner K.S., Siena S., Tabernero J., Burkes R., Barugel M., Humblet Y., Bodoky G., Cunningham D., Jassem J., Rivera F., Kocákova I., Ruff P., Błasińska-Morawiec M., Šmakal M., Canon J.L., Rother M., Williams R., Rong A., Wietzorek J., Sidhu R., Patterson S.D. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013 Sep 12; 369(11): 1023–34. Doi: 10.1056/NEJMoa1305275.
9. Montagut C., Dalmases A., Bellosillo B., et med. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat. Med.* 2012 Jan 22; 18(2): 221–3.
10. Russo A., Franchina T., Ricciardi G.R., Picone A., Ferraro G., Zanghì M., Toscano G., Giordano A., Adamo V. A decade of EGFR inhibition in EGFR-mutated non small cell lung cancer (NSCLC): Old successes and future perspectives. *Oncotarget.* 2015 Sep 29; 6(29): 26814–25. Doi: 10.18632/oncotarget.4254.
11. Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I., et med. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N. Engl. J. Med.* 2015 Dec 23. [Epub ahead of print].
12. Garber K. Predictive biomarkers for checkpoints, first tests approved. *Nat Biotechnol.* 2015 Dec 9; 33(12): 1217–1218. Doi: 10.1038/nbt1215-1217.
13. Spagnolo F., Ghiorzo P., Orgiano L., Pastorino L., Picasso V., Tornari E., Ottaviano V., Queirolo P. BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies. *Onco. Targets Ther.* 2015 Jan 16; 8: 157–68. Doi: 10.2147/OTT.S39096. eCollection 2015.
14. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroiakovski D., Lichinitser M., Dummer R., Grange F., Mortier L., Chiarion-Sileni V., Drucis K., Krajsova I., Hauschild A., Lorigan P., Wolter P., Long G.V., Flaherty K., Nathan P., Ribas A., Martin A.M., Sun P., Crist W., Legos J., Rubin S.D., Little S.M., Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N. Engl. J. Med.* 2015 Jan 1; 372(1): 30–9. Doi: 10.1056/NEJMoa1412690. Epub 2014 Nov 16.
15. Zielona Księga – Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie. Polskie Towarzystwo Onkologiczne przy współpracy Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej.
16. Kluska A., Balabas A., Paziewska A., Kulecka M., Nowakowska D., Mikula M., Ostrowski J. New recurrent BRCA1/2 mutations in Polish patients with familial breast/ovarian cancer detected by next generation sequencing. *BMC Med. Genomics.* 2015 May 7; 8: 19. Doi: 10.1186/s12920-015-0092-2.

17. Ratajska M., Krygier M., Stukan M., Kuźniacka A., Koczkowska M., Dudziak M., Śniadecki M., Dębniak J., Wydra D., Brozek I., Biernat W., Borg A., Limon J., Wasąg B. Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. **Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing.** *J Appl. Genet.* 2015 May; 56(2): 193–8. Doi: 10.1007/s13353-014-0254-5. Epub 2014 Nov 1.
18. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4; 144(5): 646–74. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
19. Alix-Panabières C., Schwarzenbach H., Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu. Rev. Med.* 2012; 63: 199–215. Doi: 10.1146/annurev-med-062310-094219. Epub 2011 Nov 2.
20. Maheswaran S., Sequist L.V., Nagrath S., et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(4): 366–77.
21. Forshew T., Murtaza M., Parkinson C. et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4(136): 136ra68. Biała księga.
22. Friedman A.A., Letai A., Fisher D.E., Flaherty K.T. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nat. Rev. Cancer.* 2015 Dec; 15(12): 747–56. Doi: 10.1038/nrc4015. Epub 2015 Nov 5.

ROZDZIAŁ V

Paradygmat ciągłości opieki, a medycyna personalizowana w obecnym systemie opieki zdrowotnej

Artur Kowalik

Wstęp

W obecnym systemie opieki medycznej medycyna personalizowana stopniowo wkracza coraz śmielej do codziennej praktyki. Systematycznie gromadzona wiedza dotycząca podłoża molekularnego chorób oraz bardzo intensywnie rozwijająca się farmakoterapia ukierunkowana molekularnie umożliwiają prowadzenie leczenia pacjentów w sposób precyzyjny. Dla pełnego wykorzystania zdobyczy medycyny precyzyjnej w naszym kraju niezbędne jest intensywne stymulowanie badań naukowych, budowanie i uzupełnienie istniejącej bazy sprzętowej oraz pełne z informatyzowanie służby zdrowia. Wszystkie te zmiany są niezwykle ważne do wprowadzenia medycyny personalizowanej, zwłaszcza, że nakłady i wydatki na opiekę zdrowotną będą systematycznie rosły, a właśnie medycyna personalizowana może pomóc w racjonalnym wydatkowaniu pieniędzy.

Struktura opieki zdrowotnej w Polsce

W naszym kraju opieka zdrowotna jest oparta na modelu ubezpieczeń powszechnych. Struktura organizacyjna przedstawia się następująco:

- a) świadczeniobiorcy (pacjenci),
- b) płatnik: NFZ oraz komercyjne organizacje ubezpieczeniowe,
- c) świadczeniodawcy (prywatne praktyki stomatologiczno-specjalistyczne, ZOZ i NZOZ, Szpitale Kliniczne i Wysokospecjalistyczne Centra Medyczne)

Wydatki na ochronę zdrowia w Polsce

Wydatki na ochronę zdrowia w Polsce w 2011 roku wyniosły 6,9% produktu krajowego brutto (PKB) w porównaniu do średniej europejskiej wynoszącej 8,7%. Większość krajów europejskich wydaje więcej PKB na ochronę zdrowia. Kraje takie jak Niemcy, Austria czy Francja na opiekę zdrowotną wydają prawie dwukrotnie więcej w porównaniu do wydatków Polski. W 2011 roku Polska wyprzedziła tylko Litwę, Łotwę, Rumunię i Estonię jeśli chodzi o wydatki na ochronę zdrowia [1].

Wydatki na leczenie onkologiczne

Polska jako kraj przeznaczają jedynie 42 euro na onkologię per capita. Już nasi południowi sąsiedzi Czesi przeznaczają ponad dwa razy więcej tj. 85 euro. Natomiast Francja, Norwegia czy Wielka Brytania przeznaczają ponad cztery razy więcej. Wydatki na leczenie onkologiczne stanowią blisko 6% wydatków ponoszonych na opiekę medyczną i wyniosły około 5,7 mld PLN (wg. kontraktów NFZ z 2013 roku). Najwięcej pieniędzy przeznaczają się na chemioterapię (2,2 mld PLN) [2].

Medycyna Personalizowana

Dzięki systematycznie powiększającej się naszej wiedzy dotyczącej molekularnego podłoża chorób oraz ogromnemu postępowi w przemyśle biotechnologicznym jesteśmy świadkami realizowania leczenia w sposób personalizowany. Medycyna personalizowana (MP) jest wielodyscyplinarną, dynamicznie rozwijającą się dziedziną w której leczenie pacjenta prowadzi się w sposób zindywidualizowany, dzięki zastosowaniu nowoczesnych metod diagnostycznych w tym głównie metod biologii molekularnej. **MP to podanie właściwego leku właściwemu pacjentowi we właściwym czasie.** Leczenie pacjenta wg. zasad MP można realizować dzięki niebywałemu postępowi technologicznemu jaki dokonał się w sektorze sekwencjonowania DNA. Obecnie dostępne są technologie sekwencjonowania DNA tzw. technologie sekwencjonowania następnej generacji (ang. next generation sequencing – NGS), dzięki którym koszt sekwencjonowania jednego ludzkiego genomu to jedynie 1363 dolary. Są to technologie, za pomocą których jesteśmy w stanie zbadać w jednym badaniu kilkadziesiąt genów, a nawet całe genomy w ciągu kilku dni. Jeśli sięgnąć 15 lat wstecz koszt sekwencjonowania pierwszego ludzkiego genomu wyniósł 3 mld dolarów i trwał 10 lat. Należy się spodziewać, że w ciągu dekady cena ta spadnie nawet poniżej 100 dolarów za

jeden ludzki genom. Już w chwili obecnej jesteśmy świadkami rewolucji jaka się odbywa na naszych oczach dzięki technologiom masowego sekwencjonowania. Najwięcej korzyści technologie te przynoszą obecnie dla onkologii [3, 4].

Miejsce MP w systemie ochrony zdrowia

-choroby dziedziczne, wykrywanie predyspozycji do rozwoju chorób cywilizacyjnych (sercowo-naczyniowych, nowotworowych) oraz zaburzeń rozwojowych i metabolicznych.

Wykorzystanie technologii NGS w medycynie zmienia również podejście do diagnostyki oraz poznawania podłoża genetycznego różnego rodzaju chorób w tym wielu podtypów cukrzycy, zaburzeń rozwojowych czy chorób metabolicznych, których wykrycie było do tej pory nieosiągalne z powodu kosztów oraz braku technologii. Wczesne wykrycie podłoża genetycznego tych chorób umożliwia szybkie włączenie odpowiedniej (dostosowanej do pacjenta) terapii, co zapobiega postępowi choroby lub nawet w niektórych przypadkach całkowicie ją eliminuje. Przykładem może być predyspozycja genetyczna do hipercholesterolemii, której wykrycie oraz wczesne wprowadzenie leczenia i odpowiedniego trybu życia może zapobiec lub znacznie spowolnić rozwój choroby, która ma poważne skutki takie jak choroby niedokrwienne serca czy udary. Jest to oczywisty zysk dla chorego, ale również dla społeczeństwa ponieważ wczesne wykrycie choroby to w większości przypadków skuteczne i tanie leczenie. Natomiast zaawansowana choroba nierzadko doprowadza do niezdolności do samodzielnego życia co z kolei pociąga za sobą konieczność opieki Państwa na osobą niepełnosprawną. Zwiększa się więc obciążenie dla służby zdrowia, organizacji społecznych w zakresie dożywniej opieki nad osobą niepełnosprawną, a to pociąga za sobą ogromne koszty finansowe. Wykrycie podłoża genetycznego choroby dziecka to również dla rodziców możliwość poznania etiologii choroby a tym samym jej sposobu dziedziczenia. Jest to bardzo ważne dla par starających się o kolejne potomstwo [5-8].

Niezmiernie ważne dla profilaktyki chorób nowotworowych jest wykrywanie dziedzicznych predyspozycji. Dzięki badaniom genetycznym możliwe jest wykrycie bezobjawowych nosicieli mutacji (np. **BRCA1/2**), które zwiększają ryzyko rozwoju choroby nowotworowej. Umożliwia to włączenie nosicieli do programu profilaktycznego (częstsze wizyty w poradniach specjalistycznych, pakiet badań

radiologicznych itp.), który zapobiega rozwojowi choroby nowotworowej (np. usuwanie polipów z jelita grubego) lub umożliwia wykrycie choroby na bardzo wczesnym etapie, kiedy nowotwór jest w 100% wyleczalny poprzez zabieg chirurgiczny. Dzięki wprowadzeniu nowych wysokoprzepustowych technologii diagnostycznych takich jak NGS możliwe jest wykrycie u większej liczby pacjentów podłoża genetycznego choroby nowotworowej. W nieodległej przeszłości ze względu na wysoki koszt analizowano tylko fragmenty genów, miejsca gdzie się lokują tzw. mutacje założycielskie dla danej populacji (mutacje założycielskie to mutacje charakterystyczne dla danej populacji, które powstały kilkadziesiąt lat temu u przodka i zostały w niej utrwalone przez pokolenia) lub stosowano metody przesiewowe nie umożliwiające bezpośredniej identyfikacji mutacji. Zastosowanie NGS umożliwia włączenie większej liczby osób w program profilaktyczny, a tym samym prowadzi do wcześniejszego wykrycia choroby lub całkowitego wyeliminowania choroby w przypadku profilaktycznych operacji (np. mastektomii czy usunięcia jajników wraz z przydatkami u nosicieli mutacji *BRCA1/2*). Reasumując dzięki NGS można zbadać więcej genów predysponujących do rozwoju choroby nowotworowej co również zwiększa szanse wykrycia podłoża dziedzicznego a tym samym włącznie do programu profilaktycznego [9-11].

-choroby nabyte - precyzyjna diagnostyka

Nowoczesne technologie w tym NGS rewolucjonizują diagnostykę nowotworów. Dzięki NGS możliwe stało się zapoczątkowanie takich międzynarodowych projektów jak Atlas Genomu Raka (The Cancer Genome Atlas Project). Dzięki realizacji Projektu nasza wiedza o powstawaniu nowotworów bardzo się powiększa. Upowszechnienie technologii NGS spowodowało zwiększenie tempa gromadzenia wiedzy na temat liczby mutacji oraz zaktywowanych szlaków w nowotworach. Równolegle bardzo dynamicznie rozwijają się programy oraz algorytmy komputerowe umożliwiające analizę oraz integrację uzyskanych wyników w kontekście klinicznym. Dodatkowo informacje o molekularnych podstawach kancerogenezy powodują zmiany w klasyfikacji chorób nowotworowych opartej do tej pory na ocenie mikroskopowej oraz lokalizacji anatomicznej. Wszystkie tego typu działania przekładają się na doprecyzowanie rozpoznania danego nowotworu i umożliwiają prowadzenie leczenia w sposób ukierunkowany molekularnie na podstawie profilu genetycznego nowotworu [4, 12, 13].

-terapia celowana, planowanie leczenia- stratyfikacja do terapii ukierunkowanej molekularnie

Rozszerzenie naszej wiedzy o procesie kancerogenezy zaowocowało wykreowaniem nowej grupy leków tzw. terapii celowanej. Terapia celowana inaczej ukierunkowana molekularnie to leki, które wybiórczo blokują aktywność zmutoowanych białek, aktywnych enzymów. Wyróżnia się dwie grupy: drobnocząsteczkowe inhibitory np. Gliwek, Gefitinib, Olaparib oraz przeciwciała monoklonalne np. Trastuzumab, Cetuksymab. Wprowadzenie terapii personalizowanej spowodowało wzrost wskaźników wyleczalności niektórych chorób nowotworowych. W niektórych przypadkach, takich jak przewlekła białaczka szpikowa, terapia celowana w 90% przypadków uczyniła tę chorobę prawdziwą przewlekłą, a w niektórych przypadkach po odstawieniu skutecznego leczenia trwającego 10 lat choroba nie powróciła. Jednakże aby wprowadzić to leczenie potrzeba precyzyjnej diagnostyki. W tym przypadku również rozwój technik biologii molekularnej w tym głównie NGS, umożliwia precyzyjne prowadzenie stratyfikacji do terapii celowanych. Badanie większej liczby genów (kilkadziesiąt w jednym teście) umożliwia dobranie odpowiedniej terapii jak również zaplanowanie sekwencji jej podawania. Oczywistym zyskiem dla pacjenta jest poprawienie wskaźników wyleczalności, a dodatkowo co ważne zmniejszenie działań niepożądanych również w aspekcie nie stosowania terapii u pacjentów, u których nie przyniosłaby zysku terapeutycznego a mogłaby jedynie przynieść przyspieszenie postępów choroby. Medycyna precyzyjna to również ogromne oszczędności płatnika w wydatkowaniu środków na leczenie [4, 14-16]. Koszt terapii celowanych zaczyna się od około 10 tys PLN miesięcznie do 50 tys PLN a nawet więcej. Średnio leczenie trwa około 1-2 lata. Czyli koszt leczenia jednego pacjenta w sposób personalizowany waha się od 120 000 PLN do 1,2 mln PLN!

Sumarycznie chemioterapia rocznie kosztuje 2,2 mld PLN z czego szacuje się, że 10% pacjentów nie odpowie optymalnie na leczenie ponieważ stosowane leki nie pasują do jego genotypu oraz do genotypu choroby. Można przyjąć, że koszt nieskutecznej terapii to 220 mln PLN rocznie. Natomiast koszt diagnostyki molekularnej wszystkich pacjentów onkologicznych, która pozwoliłby wyłuskać te 10% i oszczędzić nieskutecznego leczenia o wartości 220 mln PLN, to około 40 mln. Zysk wynosi więc 180mln PLN czyli jest to mniej więcej roczny kontrakt wysokospecjalistycznego onkologicznego szpitala w naszym kraju!

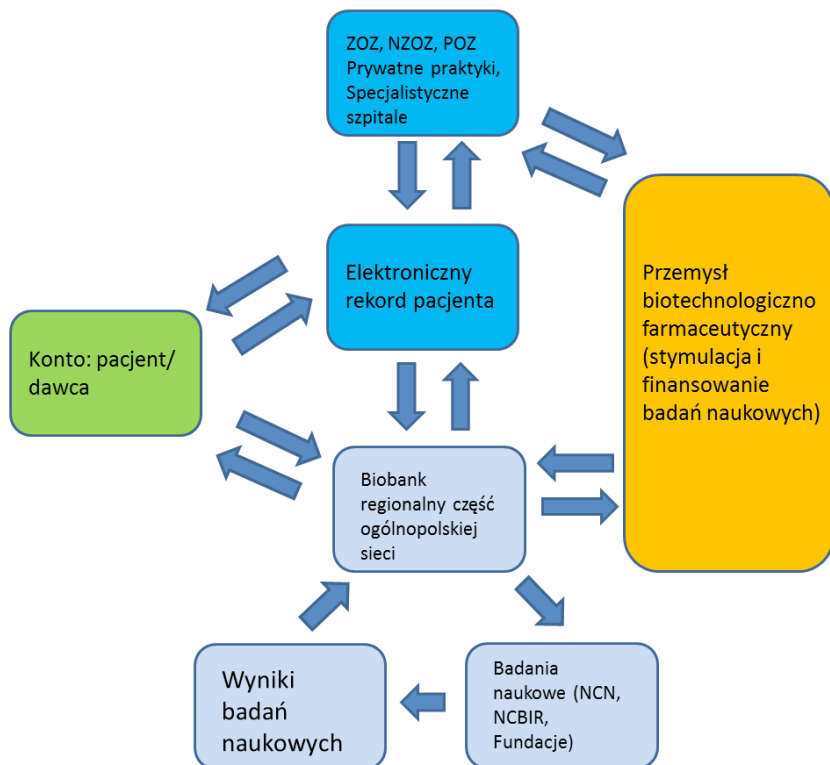
Drugim nie mniej ważnym aspektem MP jest nieinwazyjne, regularne monitorowanie skuteczności leczenia. W tym zakresie również nowoczesne technologie diagnostyki molekularnej są niezastąpione. Dzięki bardzo czułym technologiom takim jak np. Real Time PCR, digitalny PCR oraz NGS możliwe jest monitorowanie skuteczności leczenia nowotworów litych (np. rak płuca, rak piersi czy czerniak) wykorzystując próbkę krwi jako źródło krążących komórek nowotworowych (CTC – komórki uwalnianie do krwiobiegu przez guz nowotworowy) oraz krążącego nowotworowego DNA (ctDNA - to DNA uwalniany przez komórki nowotworowe ulegające destrukcji i uwalniające swój pofragmentowany DNA do krwiobiegu). Wykorzystują jako źródło materiału diagnostycznego CTC i ctDNA (metoda zwana biopsją płynów, ang. liquid biopsy) można monitorować poziom markerowych dla danego pacjenta mutacji. Zaletą biopsji płynów jest czułość wykrycia nawrotu choroby, wyprzedza ona klasyczne metody radiologiczne o 2-6 miesięcy. Jest to więc czas kiedy onkolog prowadzący leczenie może zmienić lek na inny skuteczny zanim nawrócą objawy kliniczne [17].

Wyzwania na przyszłość i to nie daleką

Wykorzystanie w pełni dobrodziejstw MP niesie ze sobą szereg wyzwań dla naszego kraju. Podstawowym jest zbudowanie odpowiedniej infrastruktury do badań wielkoskalowych połączonych w ogólnopolską sieć (Ryc. 1). Podobne rozwiązanie już funkcjonuje w Wielkiej Brytanii. Dzięki takiej organizacji Brytyjczycy realizują obecnie wielki program sekwencjonowania 100 000 genomów nowotworowych oraz chorób rzadkich („100,000 Genomes Project”). W Polsce należy doposازیć w sprzęt oraz umożliwić jego płynne wykorzystanie za pomocą adekwatnego finansowania badań molekularnych. Inicjatywa totalnej informatyzacji polskiej służby zdrowia w postaci zatwierdzonej ustawy sejmowej naturalnie wpisuje się w działania MP. Informatyzacja (elektroniczny rekord pacjenta) umożliwi gromadzenie wszystkich danych i stworzy bazę do analiz wielkoskalowych. Wyniki analiz dadzą podstawy do aktywnego i adekwatnego kreowania polityki zdrowotnej w zależności od zmieniających się potrzeb. Informatyzacja służby zdrowia jest kluczem do wykorzystania w 100% wyników i zdobyczy nowoczesnej genetyki czy innych wyników badań naukowych i ich szybka implementacja do opieki zdrowotnej. Kolejnym ważnym oraz integralnym filarem MP jest biobankowanie materiału biologicznego dla celów naukowych. Biobank to inaczej miejsce gromadzenia materiału biologicznego (próbek krwi, osocza, po-

operacyjnych tkanek itp.) wraz z danymi klinicznymi. W Polsce w chwili obecnej krystalizuje się sieć biobanków (Sieć Biobanków Polskich BBMRI.PL) jako części europejskiej sieci biobanków. Materiał może być gromadzony od pacjentów oraz osób zdrowych. Biobanki mają do spełnienia ważną rolę w aktywizacji społeczeństwa promując udział w badaniach naukowych połączony z dbaniem o własne zdrowie. Osoba zgłaszająca się jako dawca materiału biologicznego (np. krew czy mocz) dla konkretnego biobanku dostawałaby własne konto, które mogłaby regularnie uzupełniać udostępniając wyniki swoich badań pochodzące z z informatyzowanej służby zdrowia. W zamian mogłaby korzystać z możliwości uczestniczenia w projektach naukowych prowadzonych z wykorzystaniem nowoczesnych wielkoskalowych technologii genetycznych (np. NGS). Wyniki tych badań opatrzone kompleksowym komentarzem w przypadku bezpośredniego wpływu na zdrowie uczestnika mogłyby być udostępniane właścicielowi konta, który mógłby podjąć świadomą decyzję o dalszym leczeniu lub zgłoszeniu do programu profilaktycznego. Natomiast materiał zgromadzony w biobanku zyskiwałby na wartości poprzez systematyczne wzbogacanie w dane naukowe wytworzone w trakcie realizacji projektów naukowych, jak również dane kliniczne pochodzące ze służby zdrowia. Aby cały system mógł sprawnie funkcjonować wszystko musi być umocowane w ogólnopolskiej infrastrukturze informatycznej (IT). Taka integracja działania służby zdrowia, biobanków oraz działalności naukowej może zapewnić wzrost gospodarczy całego kraju również poprzez ogromną stymulację rozwoju sektora biotechnologicznego oraz zwiększenie współpracy pomiędzy już istniejącym sektorem farmaceutycznym. Bardzo ważna jest również aktywna partycypacja społeczeństwa z której podatków finansowane są badania naukowe, biobanki oraz ochrona zdrowia. Ważnym aspektem jest również brak obecnie odpowiednich regulacji prawnych np. w aspekcie biobankowania (**Ryc. 1**) [18-24].

Rycina 1. Schemat ogólnokrajowej integracji opieki zdrowotnej z sektorem badań naukowych, biobankowaniem oraz sektorem biotechnologiczno – farmaceutycznym.



W przyszłości warto również rozważyć ogólnopolski projekt gromadzenia materiału biologicznego (np. krew) i sekwencjonowania genomu każdego noworodka ponieważ w dobie medycyny personalizowanej ta informacja będzie istotna przez całe życie człowieka zwłaszcza dla jego zdrowia.

Wnioski

Diagnostyka molekularna w tym technologii NGS powinny być integralną częścią systemu opieki zdrowotnej w naszym kraju. Wprowadzenie MP to również poprawa wskaźników wyleczalności oraz duże oszczędności w wydatkach ponoszonych na opiekę medyczną. Być może powinniśmy podjąć się realizacji ogólnokrajowej integracji opieki zdrowotnej z sektorem badań naukowych, biobankowaniem oraz sektorem biotechnologiczno – farmaceutycznym.

nonarodowego projektu sekwencjonowania 10 000 (?) genomów nowotworowych i chorób rzadkich na wzór brytyjskiego 100 000 genomów. Pytanie czy nas jako kraj na to stać? Natomiast odpowiedź jest przekorna. Nie stać nas na to aby nie zaczynać takiego projektu!

Piśmiennictwo

1. Wasiak A., Szeląg P. Wydatki na ochronę zdrowia w Polsce na tle innych krajów Unii Europejskiej w latach 2007-2011. *Finanse i Prawo Finansowe. Journal of Finance and Financial Law. Kwartalnik.* 2015; II(2): 67–85.
2. Systemy opieki onkologicznej w wybranych krajach. *Onkologia 2025.* http://onkologia2025.pl/sef/1_39_
3. Lander E.S. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001 Feb 15; 409(6822): 860–921.
4. Chin L., Andersen J.N., Futreal P.A. Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine. *Nat Med.* 2011; Mar; 17(3): 297–303. doi: 10.1038/nm.2323.
5. Heidi L. Rehm Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic *Nature Reviews Genetics.* 2013; 14: 295–300.
6. Ellard S., Lango Allen H., De Franco E., Flanagan S.E., Hysenaj G., Colclough K., Houghton J.A., Shepherd M., Hattersley A.T., Weedon M.N., Caswell R. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia.* 2013 Sep; 56(9): 1958–63. doi: 10.1007/s00125-013-2962-5. Epub 2013 Jun 15.
7. Szopa M., Ludwig-Gałęzowska A., Radkowski P., Skupień J., Zapała B., Płatek T., Klupa T., Kieć-Wilk B., Borowiec M., Młynarski W., Wołkow P., Małecki M.T. Genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2015 Nov 27; 125(11): 845–51. Epub 2015 Nov 9.
8. Vandrovcova J.1, Thomas E.R., Atanur S.S., Norsworthy P.J., Neuwirth C., Tan Y., Kasperaviciute D., Biggs J., Game L., Mueller M., Soutar A.K., Aitman T.J. The use of next-generation sequencing in clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet Med.* 2013 Dec; 15(12): 948–57. doi: 10.1038/gim.2013.55. Epub 2013 May 16.
9. Kluska A.1, Balabas A.2, Paziewska A.3, Kulecka M.4, Nowakowska D.5, Mikula M.6, Ostrowski J.7.8. New recurrent BRCA1/2 mutations in Polish patients with familial breast/ovarian cancer detected by next generation sequencing. *BMC Med Genomics.* 2015 May 7; 8: 19. Doi: 10.1186/s12920-015-0092-2.
10. Ratajska M., Krygier M., Stukan M., Kuźniacka A., Koczkowska M., Dudziak M., Śniadecki M., Dębniak J., Wydra D., Brozek I., Biernat W., Borg A., Limon J., Wasąg B. Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing.

- J Appl. Genet. 2015 May; 56(2): 193–8. Doi: 10.1007/s13353-014-0254-5. Epub 2014 Nov 1.
11. Schroeder C., Faust U., Sturm M., Hackmann K., Grundmann K., Harmuth F., Bosse K., Kehrer M., Benkert T., Klink B., Mackenroth L., Betcheva-Krajcir E., Wimberger P., Kast K., Heilig M., Nguyen H.P., Riess O., Schröck E., Bauer P., Rump A. HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jul; 152(1): 129–36. Doi: 10.1007/s10549-015-3429-9. Epub 2015 May 29.
 12. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015 Jun 18; 161(7):1681–96. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
 13. Marcotte R., Sayad A., Brown K.R., Sanchez-Garcia F., Reimand J., Haider M., Virtanen C., Bradner J.E., Bader G.D., Mills G.B., Pe'er D., Moffat J., Neel B.G. Functional Genomic Landscape of Human Breast Cancer Drivers, Vulnerabilities, and Resistance. *Cell.* 2016 Jan 14; 164(1-2): 293–309. Doi: 10.1016/j.cell.2015.11.062.
 14. Van Cutsem E., Lenz H.J., Köhne C.H., Heinemann V., Tejpar S., Melezínek I., Beier F., Stroh C., Rougier P., van Krieken J.H., Ciardiello F. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin. Oncol.* 2015 Mar 1; 33(7): 692–700. Doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812. Epub 2015 Jan 20.
 15. Gharwan H., Groninger H. Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015 Dec 31. Doi: 10.1038/nrclinonc.2015.213. [Epub ahead of print].
 16. Domagała P., Kowalik A., Badanie molekularnych markerów wykorzystywanych w leczeniu chorych na raka jelita grubego. *Pol. J. Pathol.* 2014; 65 (4) (suplement 1): S59–S77.
 17. Alix-Panabières C., Schwarzenbach H., Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu. Rev. Med.* 2012; 63: 199–215. Doi: 10.1146/annurev-med-062310-094219. Epub 2011 Nov 2.
 18. Kohane I.S. Using electronic health records to drive discovery in disease genomics. *Nat. Rev. Genet.* 2011 Jun; 12(6): 417–28. Doi: 10.1038/nrg2999. Epub 2011 May 18.
 19. Kronenthal C., Delaney S.K., Christman M.F. Broadening research consent in the era of genome-informed medicine. *Genet Med.* 2012 Apr; 14(4): 432–6. Doi: 10.1038/gim.2011.76. Epub 2012 Mar 15.
 20. Wolf S.M., Crock B.N., Van Ness B., Lawrenz F., Kahn J.P., Beskow L.M., Cho M.K., Christman M.F., Green R.C., Hall R., Illes J., Keane M., Knoppers B.M., Koenig B.A., Kohane I.S., Leroy B., Maschke K.J., McGeeveran W., Ossorio P., Parker L.S., Petersen G.M., Richardson H.S., Scott J.A., Terry S.F., Wilfond B.S., Wolf W.A.. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. *Genet. Med.* 2012 Apr; 14(4): 361–84. doi: 10.1038/gim.2012.23.
 21. Bock M.I., Moore D., Hwang J., Shumay D., Lawson L., Hamolsky D., Esserman L., Rugo H., Chien A.J., Park J., Munster P., Melisko M. The impact of an electronic health

- questionnaire on symptom management and behavior reporting for breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug; *b134(3):b1327–35.* Doi: 10.1007/s10549-012-2150-1. Epub 2012 Jul 15.
22. Middleton A., Morley K.I., Bragin E.I., Firth H.V., Hurles M.E., Wright C.F., Parker M. Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jan; *24(1): 21–9.* doi: 10.1038/ejhg.2015.58. Epub 2015 Apr 29.
23. Sanderson S.C., Linderman M.D., Suckiel S.A., Diaz G.A., Zinberg R.E., Ferryman K., Wasserstein M., Kasarskis A., Schadt E.E. Motivations, concerns and preferences of personal genome sequencing research participants: Baseline findings from the HealthSeq project. *Eu.r J. Hum. Genet.* 2016 Jan; *24(1): 153.* Doi: 10.1038/ejhg.2015.179. Epub 2015 Oct 28.
24. Nietfeld J.J., Sugarman J., Litton J.E. The Bio-PIN: a concept to improve biobanking. *Nat Rev Cancer.* 2011 Apr; *11(4): 303–8.* Doi: 10.1038/nrc3022. Epub 2011 Mar 17.

ROZDZIAŁ VI

Modele oceny farmakoekonomicznej procesu terapeutycznego w terapiach celowanych

Barbara Jaworska-Łuczak

Analiza efektywności kosztowej w farmakoekonomicznej pozwala ocenić, która technologia medyczna może w danych warunkach okazać się najbardziej opłacalna. W tym celu technologie stosowane w danym problemie zdrowotnym podlegają m.in. ocenie porównawczej, która powinna umożliwić określenie ich wartości względem siebie. Analiza efektywności kosztowej przeprowadzana jest więc w oparciu o analizę porównawczą stosunku wszelkiego rodzaju nakładów do efektów zdrowotnych związanych z użyciem różnych technologii medycznych używanych w poszczególnych procesach diagnostycznych lub terapeutycznych i stanowi istotny element oceny technologii medycznych, a poprzez to umożliwia efektywne zarządzanie zasobami w systemie opieki zdrowotnej.

Zastosowanie odpowiedniego modelu oraz kryteriów oceny farmakoekonomicznej ma więc ogromny wpływ na wybór odpowiedniej terapii, a w konsekwencji na zdrowie pacjentów, przy czym istotna jest tu zarówno skuteczność zdrowotna, jak i efektywność ekonomiczna. Nadzędnym celem oceny technologii medycznych jest zatem prowadzenie bezpiecznej oraz skutecznej polityki zdrowotnej zorientowanej na pacjenta, przy jednoczesnej efektywnej alokacji zasobów [1].

Modelowanie jest techniką analityczną, dzięki której na podstawie teoretycznego modelu układu, będącego hipotezą co do sposobu działania tego układu, można wnioskować o skutkach różnorodnych działań na stan układu. Model może

posłużyć do teoretycznego wypróbowania różnych strategii sterowania bez konieczności wpływania na rzeczywisty układ.

Wobec takiego stanu rzeczy, na podstawie dotychczasowych doświadczeń zakłada się, że te same metody leczenia zbliżone w czasie, w odniesieniu do podobnej populacji chorych, prowadzić będą do otrzymania podobnych rezultatów. Jest to szczególnie istotne w sytuacji, gdy mamy do czynienia z żywym, a niejednokrotnie cierpiącym człowiekiem, na organizmie którego nie możemy przecież dowolnie eksperymentować.

Dodatkowo biorąc pod uwagę fakt, iż badania kliniczne wymagają zazwyczaj dużego nakładu kosztów i czasu, to zastosowanie modeli matematycznych w farmakoekonomicznie znajduje swoje realne uzasadnienie. Modele opracowane na podstawie danych z badań klinicznych, meta-analiz oraz opinii ekspertów, uzupełnione o informacje na temat wartości ponoszonych kosztów oszacowanych dla rozważanej populacji chorych, mogą być cennym narzędziem wspomagającym decyzje osób zarządzających służbą zdrowia.

Głównymi celami stosowania modeli w analizie decyzyjnej w medycynie jest ułatwienie podejmowania właściwych decyzji w praktyce klinicznej, jak również właściwa alokacja ograniczonych środków finansowych w obszarze zdrowia. Dzięki modelom można zestawiać dane z wielu różnych źródeł, m.in. z badań klinicznych, badań obserwacyjnych (w tym opisów przypadków oraz badań analitycznych), różnego rodzaju statystyk, baz danych np. instytucji ubezpieczeniowych i/lub finansowych oraz wielu innych. W zależności od ilości danych wejściowych i ich jakości możemy dokonać stosownego wyboru dalszej drogi postępowania

Model jest logiczną konstrukcją matematyczną pozwalającą na integrację działań i kosztów w powiązaniu ich z wynikami, zarówno pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym, co jest niezmiernie istotne dla osób podejmujących określone decyzje. Prawidłowo skonstruowany model bierze pod uwagę najcenniejsze cechy (badanego zdarzenia czy też procesu) istotne przy podejmowaniu decyzji i jednocześnie pomija te, które mogłyby niepotrzebnie skomplikować dane zagadnienie, nie poprawiając ani wiarygodności ani też celności przewidywania modelu.

W modelach farmakoekonomicznych istotne jest, aby wybrać najlepsze jakościowo dostępne dane, przy czym łącząc dane z różnych źródeł należy brać jedynie te, które wiarygodnie obrazują alternatywne sposoby leczenia [2].

Wyróżnia się wiele modeli mających zastosowanie w farmakoekonomice, są to m.in.: drzewa prawdopodobieństwa/ drzewa decyzyjne, modele Markowa, symulacje zdarzeń dyskretnych/modele indukcji wstecznej czy też symulacje Monte Carlo [3].

Mogą one występować w wielu odmianach, również mieszanych. Jednak nie każdy rodzaj modelu nadaje się do odzwierciedlenia każdego procesu, tak więc decydując się na zastosowanie konkretnego modelu należy wziąć pod uwagę wszelkie jego wady i zalety. Przykładowo modele drzewa decyzyjnego są bardzo elastyczne i mogą być używane w celu modelowania bardzo różnych procesów, jednak ich wadą jest to, że wymagana do nich ilość informacji rośnie wykładniczo wraz z liczbą i złożonością rozgałęzień drzewa decyzyjnego, co powoduje, że modele drzewa decyzyjnego najlepiej nadają się do analiz krótkoterminowych.

Z kolei model Markowa, który po raz pierwszy w 1906r. został zastosowany przez rosyjskiego matematyka Andrieja Markowa, jest szczególnie przydatny w analizie choroby przewlekłej, w sytuacji gdy fazy danego schorzenia trwają lub pojawiają się cyklicznie. Zgodnie z założeniem modelu każdy pacjent przebywa w danym czasie w jednym ze zdefiniowanych stanów, które są istotne dla klinicznego przebiegu choroby, modyfikowanego przez zastosowane leczenie. Zarówno stan pacjenta, jak i jego modyfikacje są istotne zarówno pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym. Stan pacjenta rozważa się jako zmienną jakościową posiadającą różne warianty (zdrowie, przerzut, wznowa, wznowa + przerzut, śmierć z powodu choroby zasadniczej, śmierć z innej przyczyny). Przejścia między kolejnymi stanami odbywają się z charakterystycznym dla epidemiologii danej jednostki chorobowej prawdopodobieństwem przedstawionym w tak zwanej macierzy przejścia. Jeżeli jest ona taka sama dla każdej pary sąsiadujących jednostek czasu, stanowi jednorodny proces (tzw. „łańcuch” Markowa).

Prawdopodobieństwo przejścia między stanami może być stałe lub zmieniać się w czasie. Ograniczeniem modelu Markowa jest fakt, iż prawdopodobieństwo przejść nie powinno zależeć od tego, jak i kiedy nastąpiło przejście oraz od tego, jak długo pacjent przebywał w danym stanie. Model Markowa umożliwia obliczenie oczekiwanej długości życia i oczekiwanej długości życia korygowanej o jego jakość. Model ten można wykorzystać do długoterminowego szacowania kosztów i efektów będących wynikiem choroby.

Symulacje zdarzeń dyskretnych (discret event simulation – DES) po raz pierwszy pojawiły się w 1950 roku i są obecnie uznawane za najczęściej stosowane techniki symulacyjne w wielu branżach, w tym: w przemyśle, turystyce, finansach, jak również w opiece zdrowotnej. Jedną z głównych zalet tego typu symulacji jest możliwość przeprowadzenia analizy dynamicznej, w której założenia formułowane są niezależnie w stosunku do modelu. Oznacza to, że mogą one być włączane, usuwane lub modyfikowane w zależności od przyjętego kontekstu badań.

DES jest charakteryzowana przez poszczególne jednostki/podmioty (np. pacjentów), które podlegają serii procesów (zdarzeń) wpływających na charakterystykę tej jednostki taką jak np. efekty w czasie. Zazwyczaj lista obecnych lub przyszłych zdarzeń powstaje w drodze losowego przydziału prób w modelu „time-to-event”, umieszczając je w kolejności, w której przewiduje się wystąpienie zdarzenia i przypisując je do każdego indywidualnego podmiotu. W ten sposób każda jednostka/podmiot zostaje wyposażona w swoistą listę zdarzeń, która opisuje typ i czas zdarzeń: obecnych i przyszłych, które mogą się dla niej pojawić. Ta lista zdarzeń jest aktualizowana po każdym wystąpieniu zdarzenia, tak aby można było odzwierciedlić wpływ „historii” danego podmiotu (pacjenta) na obecne lub przyszłe wydarzenia. W przeciwieństwie do modelu Markowa, DES nie mają stałych równych długości cyklu; zamiast tego DES są kierowane przez zdarzenia i rozwijają się w zależności od czasu ich występowania. DES pozwalają także na interakcje między podmiotami (np. pacjenci) i zasobami (np. łózkami szpitalnymi) tak, że jeśli popyt na zasoby przewyższa podaż, to mogą powstawać kolejki [4].

Modele indukcji wstecznej są podobne do modeli symulacji zdarzeń dyskretnych, lecz są prostsze, ponieważ narzucają one powtarzającą się strukturę w sąsiadującym czasie. Pojęcie indukcji wstecznej (ang. *backward induction*) – odnosi się do iteracyjnego procesu stosowanego w teorii gier i służącego do rozwiązywania gier sekwencyjnych. Algorytm polega na wyznaczeniu najpierw optymalnej strategii dla gracza, który podejmuje decyzję jako ostatni. Następnie wyznaczana jest optymalna strategia dla gracza, który wykonuje ruch jako przedostatni, traktując jako znaną wyznaczoną we wcześniejszej iteracji strategię ostatniego gracza. Proces ten jest kontynuowany do początku gry, aż ustalone zostaną optymalne strategie wszystkich graczy. W farmakoekonomice przez

powtarzanie tej metody „indukcji wstecznej” kolejno na każdym wcześniejszym etapie można ostatecznie obliczyć wszystkie oczekiwane wyniki dla wszystkich okresów, tj. od okresu ostatniego – np. zgonu do okresu pierwszego – np. zachorowania. W tego typu modelach można podzielić oczekiwany czas życia pacjenta na skończoną liczbę odosobnionych cykli i obliczyć koszty lub inne wyniki dla wszystkich stanów zdrowia w każdym cyklu.

Model farmakoekonomiczny znany jako symulacja Monte Carlo, można zastosować w każdej z już opisanych metod modelowania lub w arbitralnych strukturach modeli lub modelach mieszanych. W symulacji Monte Carlo zamiast bezpośrednio przeliczać oczekiwane wyniki na podstawie prawdopodobieństw przejść, używa się algorytmów komputerowych do symulacji dużych liczb indywidualnych pacjentów przechodzących przez model decyzyjny. W każdym punkcie probabilistycznego przejścia dla każdego pacjenta komputer losuje wartość na podstawie wcześniej założonych rozkładów prawdopodobieństw dla modelu w celu ustalenia kierunku progresji. Symulacja jest powtarzana wielokrotnie, zbiera się pośrednie i końcowe częstości przejść pacjentów i oblicza średnie empiryczne i przedziały zaufania dla wszystkich wyników.

Również zastosowanie realistycznych modeli opartych na cechach indywidualnych pacjentów, które umożliwiają obserwację prognozowanych stanów modelowanego zjawiska na kolejnych jego etapach, obejmujących: planowanie, analizę oraz optymalizację na podstawie przewidywanych rezultatów terapii, może dostarczyć wielu informacji na temat efektywności podejmowanych działań. Interesującym przykładem jest używanie jako takich modeli prognostycznych m.in. sztucznych sieci neuronowych (*artificial neural networks* – ANN), które są szczególnie użyteczne w sytuacji ograniczonej liczby danych z badań. Z taką sytuacją mamy do czynienia np. w przypadku chorób rzadkich. W przypadku małej zapadalności na bardzo poważne schorzenia zawodzą klasyczne metody statystyczne, gdyż dla otrzymania dokładnych wyników potrzebne są duże próby. Przy czym należy zaznaczyć, że przy użyciu modeli prognostycznych na małych próbach należy zachować daleko idącą ostrożność, szczególnie przy interpretacji wyników gromadzonych przez wiele lat i przez różnych badaczy.

W przypadku decyzji na temat alokacji środków, końcowym wynikiem modelu jest zazwyczaj koszt zyskanego roku życia skorygowanego o jakość życia (QALY *quality-adjusted life year* wskaźnik liczby lat życia skorygowanej jego jakością).

Diagnostyka i terapia medyczna mają dzisiaj charakter wysoce interdyscyplinarny. W tych dynamicznie rozwijających się badaniach, które mają także duże znaczenie gospodarcze, istotne jest właściwe wykorzystywanie modelowania komputerowego a także zaawansowanych metod analitycznych i analizy toksykologicznej, rozwoju nanofarmakologii oraz terapii celowanej. Obecnie zauważa się, iż dużym wsparciem terapii celowanej jest właśnie rozwój nanotechnologii.

Obecnie wielu ekspertów, reprezentujących nie tylko nauki medyczne lecz również nauki ekonomiczne uważa, że przyszłością leczenia chorób zaliczanych obecnie do najistotniejszych problemów w obszarze służby zdrowia są terapie celowane molekularnie [5]. Szczególnie w przypadku chorób nowotworowych stosowanie leku skierowanego bezpośrednio przeciw komórce nowotworowej z określoną zmianą genetyczną może się okazać skuteczne, pod warunkiem jednak, że w komórce nowotworu danego pacjenta znajduje się tzw. cel molekularny, którym może być konkretnie zmieniony gen/białko powstałe na matrycy nieprawidłowego genu. Z tego względu niezbędnym warunkiem powodzenia terapii celowanej jest wnikliwa ocena genetyczna komórek nowotworu i określenie przewidywanej podatności pacjenta na konkretne leczenie. Wybiórcze działanie na komórki guza zapewnia, przynajmniej teoretycznie, lepszą skuteczność i niższą toksyczność leczenia [6,7].

Terapia celowana molekularnie jest coraz częściej używana – także w Polsce. Niestety, choć z terapią celowaną molekularnie w leczeniu raka wiąże się duże nadzieje, to wiadomo, że zidentyfikowanie osób, które mogą być skutecznie leczone terapią celowaną wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań i wynikających z tego faktu dużych nakładów finansowych. W tej sytuacji pomocnym może okazać się stworzenie odpowiednich modeli, w celu dostarczenia stosownych informacji podejmującym decyzje w określonym punkcie czasowym.

Modelowanie w ocenie ekonomicznej terapii celowanych powinno służyć m.in. ekstrapolacji ich wyników do wyników bardziej odległych w czasie oraz ekstrapolacji kosztów poza horyzont czasowy danej terapii, a także kojarzeniu dowodów pochodzących z wielu źródeł (np. metaanaliza, którą pod pewnymi względami można uznać za uproszczoną formę modelowania) [8].

Modelowanie skupia się na tym, aby z przeprowadzonych badań uzyskać więcej informacji, np. o profilu działań niepożądanych badanych terapii, pozwa-

la także na „dopasowanie” wyników klinicznych do specyficznych warunków, określanych przez dostępne w danym miejscu zasoby medyczne.

Piśmiennictwo:

1. Orlewska E., Nowakowska E.: Farmakoekonomika dla studentów i absolwentów Akademii Medycznych. Akademia Medyczna, Poznań 2004, 90 – 120.
2. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych 2009 www.aotm.gov.pl
3. Szafraniec S.; Modele matematyczne w farmakoekonomice; Farmakoekonomika, 4,2004.
4. Standfield L., Comans T., Scuffham P.; Markov modeling and discrete event simulation in health care: a systematic comparison; International Journal of Technology Assessment in Health Care, 30, 2014: 165–172.
5. Ferrusi I., Leigh N., Kulin N., Marshall D.; Do Economic Evaluations of Targeted Therapy Provide Support for Decision Makers?; Journal of oncology practice, May 1, 2011: 36 – 45.
6. de Souza J, de Lima Lopes G.; What Patients and Providers Should Understand About Economic Evaluations in Oncology; Journal of oncology practice, Jul 1, 2012:231 – 232.
7. Yu P. P.; Knowledge Bases, Clinical Decision Support Systems, and Rapid Learning in Oncology; Journal of oncology practice, Mar 1, 2015: 206 – 211.
8. Orlewska E. Rola i wartość modelowania w ocenie ekonomicznej programów zdrowotnych, Farmakoekonomika 2/2002.

ROZDZIAŁ VII

Rozwiązania finansowe – warunek dostępu do medycyny personalizowanej

Barbara Jaworska-Łuczak

Aby dostosować system ochrony zdrowia do wyzwań demograficznych, ekonomicznych oraz możliwości wynikających z rozwoju medycyny, należy dokonać gruntownej jego przebudowy. Podstawowe znaczenie dla zdrowia będzie miało poznanie mechanizmów molekularnych związanych z zachowaniem prawidłowej funkcji komórek i narządów w środowisku chorobowym. Należy zidentyfikować środowiskowe i żywnościowe przyczyny chorób cywilizacyjnych i przewlekłych (z użyciem nutrigenomiki, proteomiki, lipidomiki i metabolomiki) ze względu na ogromne koszty ich leczenia. Dopasowując sposób odżywiania i leczenia do indywidualnych cech konkretnego pacjenta, uzyskuje się znacznie lepsze wyniki leczenia i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych. Zrozumienie różnic między pacjentami chorującymi na tę samą chorobę, a także między złożonymi mechanizmami rozwoju chorób i ich leczenia u różnych pacjentów to zasady, na których opiera się medycyna personalizowana [1].

Badania nad stosowaniem nowych terapii ukierunkowanych molekularnie wskazują na dużą zmienność i osobniczą wrażliwość na farmakoterapię, ale także na powstawanie oporności na leczenie. Powszechne jest zjawisko braku skuteczności niektórych tradycyjnych terapii w niektórych grupach pacjentów. Niestety dotychczasowy sposób prowadzenia badań klinicznych i doboru grupy badanej nie uwzględniał indywidualnych aspektów, a koncentrował się na poszukiwaniu potwierdzenia skuteczności klinicznej w obliczeniach statystycznych, co powodowało, że rzeczywisty efekt terapii mógł być inny. Persona-

lizowane terapie wymagają dostosowania procedury i protokołów badawczych do tych wymagań. Dlatego też przywiązuje się coraz większą wagę do badań leków *in silico* i wirtualnych badań nad terapiami z zastosowaniem komputerów o największych mocach obliczeniowych i modeli tzw. wirtualnych bliźniąt [2].

Podstawowe znaczenie będzie miało opracowanie zasad finansowania nowych metod diagnostyki i terapii ze względu na ich obecnie wysokie koszty. Pozwoli to na ich upowszechnienie i poznanie rzeczywistych korzyści dla zdrowia publicznego oraz gospodarki.

Istotą medycyny personalizowanej jest zrozumienie różnic pomiędzy pacjentami cierpiącymi na tę samą chorobę przy jednoczesnym poznawaniu złożoności danego schorzenia. Koncepcja ta pozwala na dobieranie odpowiednich terapii do konkretnych grup pacjentów. Twórcy terapii personalizowanych wykorzystują wiedzę z zakresu genetyki, genomiki oraz proteomiki. Medycyna personalizowana zrywa z kanonem, że wszyscy chorzy z danym schorzeniem powinni być leczeni tą samą metodą. Z uwagi na różnice osobnicze nie ma jednej, uniwersalnej terapii. Dodatkowym aspektem diagnozowania choroby na poziomie molekularnym jest szansa na tworzenie bezpieczniejszych leków i w dalszej perspektywie bardziej opłacalnych terapii [3].

Medycyna personalizowana stanowi poszerzenie tradycyjnego podejścia do rozumienia i leczenia choroby. W medycynie personalizowanej brana jest pod uwagę szczegółowa molekularna charakterystyka każdego z pacjentów. Pacjenci są diagnozowani z wykorzystaniem testów diagnostycznych tak, aby dobrać terapię najlepiej dopasowaną do ich potrzeb, maksymalizującą skuteczność i minimalizującą działania niepożądane. Markery selekcyjne pozwalają przewidzieć reakcje pacjenta na konkretną terapię, potencjalną skuteczność terapii i możliwe ciężkie działania niepożądane. W celu zwiększenia efektywności kosztowej (opłacalności) terapii celowanych stosuje się selekcję pacjentów [4]. Obecnie pacjenci mają ograniczony dostęp do innowacyjnych terapii, głównie ze względu na brak odpowiedniej polityki refundacyjnej wspierającej rozwój rynku diagnostyki molekularnej. Jest to główny czynnik hamujący rozwój medycyny personalizowanej, obok takich jak brak wytycznych HTA czy mało przejrzyste procedury oceny testów genetycznych [5].

Wybierając pierwszą linię leczenia, która zazwyczaj decyduje o losach chorego, lekarze opierają się najczęściej na ogólnej charakterystyce chorego. Jednak

w wielu przypadkach okazuje się, że zarówno pierwsza, jak i druga linia leczenia jest nieskuteczna, a co więcej zastosowane w nich leki powodują określone działania niepożądane. Wpływa to na pogorszenie się stanu zdrowia pacjenta, jak również generuje powstawanie niepotrzebnych wydatków.

Medycyna personalizowana, którą charakteryzuje bezpieczne, skuteczne i efektywne kosztowo ukierunkowanie leczenia dla określonych wcześniej populacji pacjentów jest obecnie celem opieki zdrowotnej. Koncepcja medycyny personalizowanej obraca się wokół centralnego tematu odnoszącego się do stosowania wiedzy (w dziedzinie genetyki lub też w innych obszarach) do przewidywania podatności na chorobę, jej rokowań lub też odpowiedzi na leczenie organizmu w celu poprawy stanu zdrowia danej osoby. Postęp w rozwoju medycyny personalizowanej w ostatnich dziesięcioleciach zbiegł się ze zwiększeniem nacisku na stosowanie w systemach opieki zdrowotnej praktyk opartych na dowodach klinicznych, szczególnie w sytuacji coraz bardziej ograniczonych środków budżetowych. Często twierdzi się, że personalizacja leczenia powinna znacznie poprawić wyniki leczenia pacjentów i pomóc w osiągnięciu bardziej efektywnego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej. Stąd wzrost zapotrzebowania na udokumentowane dowody kliniczne i na ocenę ich opłacalności w celu wspierania stosowania medycyny personalizowanej w ramach opieki zdrowotnej.

Coraz powszechniej uznaje się, że istnieje potrzeba, aby stosować zasady i ramy oceny ekonomicznej do przeprowadzenia analizy porównawczej, zarówno kosztów, jak i wyników technologii wykorzystywanych w medycynie personalizowanej, w celu zapewnienia wystarczająco solidnych dowodów dla decydentów, którym powierzono alokację środków budżetowych przeznaczonych na cele zdrowotne. Zapotrzebowanie na takie dowody wskazywane przez decydentów funkcjonujących w obszarze służby zdrowia doprowadziło do rozpowszechnienia publikacji ekonomicznych ocen technologii medycznych w wielu czasopismach naukowych z różnorodnych specjalności medycznych, w tym wielu czasopismach koncentrujących się na technologiach bazujących na genetyce i genomie.

Oceny ekonomiczne pokazują, że wiele technologii ocenianych jest jako opłacalne, natomiast bardzo niewiele jako pozwalające na zmniejszenie kosztów [6]. We wszystkich przeglądach z tego obszaru podkreśla się konieczność

poprawy jakości bazy dowodów, zwłaszcza danych dotyczących kosztów i wyników leczenia potrzebnych do wypełnienia ocen ekonomicznych.

Wprowadzenie i stosowanie analiz ekonomicznych w celu podejmowania decyzji w zakresie opieki zdrowotnej historycznie koncentruje się na ocenie leków. Źródła danych dla oceny ekonomicznej pochodzą zazwyczaj z pojedynczej próby lub wielu źródeł połączonych w ocenie ekonomicznej w oparciu o model. Badanie, na którym opiera się ocena ekonomiczna, zawiera zbiór danych o skuteczności klinicznej, stanie zdrowia badanej populacji oraz sposobie wykorzystania zasobów. Model, na którym opiera się ocena ekonomiczna, polega na systematycznej kompilacji danych z wielu różnych źródeł (literatury, audytów i badań obserwacyjnych, opinii biegłych) takich jak dowody skuteczności klinicznej, użyteczności i kosztów. „Złoty standard” do zestawiania danych dla modeli ekonomicznych tworzony jest poprzez systematyczne przeglądy publikowanych dowodów [7]. Podstawowe założenia ocen ekonomicznych technologii farmakogenetycznych są podobne jednak niektóre specyficzne problemy i wyzwania mogą być identyfikowane i oceniane w inny sposób [8].

Podobnie, jak w przypadku ocen innych interwencji medycznych, dane dotyczące kosztów w ocenach farmakogenetycznych powinny idealnie odzwierciedlać rzeczywiste wykorzystanie zasobów. Dane dotyczące wykorzystania zasobów są następnie łączone z danymi kosztów jednostkowych do generowania odpowiednich danych na temat kosztów w szerszej skali, np. krajowych kosztów jednostkowych [9].

Istnieją dwa kluczowe elementy kosztów związanych z wykorzystaniem technologii farmakogenetycznej:

- 1)** koszty w krótkim okresie czasu, które składające się z rzeczywistego kosztu testu, interpretacji wyników badań i związanych z nimi zmian w ordynowaniu terapii;
- 2)** koszty długookresowe, które powodują odległe skutki gospodarcze spowodowane zmianą w przepisywaniu leków i zmianami w dalszym postępowaniu z pacjentem.

Ze względu na niedostatek badań prospektywnych i trudności w ich projektowaniu i finansowaniu, zwykle mamy do czynienia z ograniczonymi danymi odzwierciedlającymi rzeczywiste wykorzystanie zasobów w ocenach ekonomicznych farmakogenetyki [10, 11, 12]. Ograniczone są również dostępne informacje

na temat opublikowanych kosztów dla testów diagnostycznych towarzyszących technologiom farmakogenetycznym. W przeciwieństwie do leków, których koszty są publikowane, nie ma dostępnych cenników dla terapii opartych na genetyce i genomie [13]. Zaznaczyć należy, że może to być wyraźna różnica w cenie jednostkowej, ponieważ koszty testów wykorzystywanych w celach farmakogenetycznych w porównaniu z tymi, które zostały wprowadzone do obrotu jako samodzielne testy różnią się. Duże zróżnicowanie jednostkowych kosztów tych badań może mieć wpływ na ostateczne wyniki oceny gospodarczej i zwiększać niepewność w szacunkowej ocenie względnej opłacalności testu.

Ogólny niedostatek danych dotyczących kosztów specyficznych dla interwencji farmakogenetycznych oznacza, że może okazać się konieczne, aby zaprojektować i wypełnić szereg stosunkowo prostych modeli ekonomicznych, ponieważ powszechnie uznaje się potrzebę dostarczania dalszych dowodów w celu zmniejszenia niepewności decyzji i jest to zgodne z podejściem reprezentowanym w ocenie technologii medycznych (obecnie brak jest przejrzystych wytycznych HTA). Wysiłki zmierzające do wypełnienia prostych modeli ekonomicznych, przy obecności ograniczonych dowodów, mogą wymagać użycia niekonwencjonalnych i alternatywnych źródeł danych, w tym np. metodycznie udokumentowanych opinii biegłych [14].

Procedury oceny testów genetycznych są mało przejrzyste, a ich zróżnicowanie występuje nie tylko pomiędzy krajami ale również agencje HTA stosują różne podejścia. Procedury HTA są niedopasowane do potrzeb innowacji związanych z diagnostyką molekularną, jako że są dostosowane do leków, a nie do testów diagnostycznych, które należą do technologii innowacyjnych. Obecnie podstawową częścią raportu HTA jest analiza kliniczna, która opiera się na systematycznym przeglądzie wcześniejszych doniesień naukowych, w przypadku innowacji zazwyczaj brak jest jakichkolwiek publikacji a także trudno o określenie skuteczności w porównaniu do tzw. komparatora [5].

Konieczne jest aby odpowiednio uzasadnić ekonomicznie decyzję podziału zasobów opieki zdrowotnej, która zawsze ma wyraźny koszt alternatywny w zakresie alternatywnych zastosowań budżetu [15]. Konieczne jest również jasne określenie, kto jest odpowiedzialny za generowanie wymaganych dowodów. Jeśli chodzi o leki, istnieją wyraźne systemy regulacyjne i refundacyjne, a firmy farmaceutyczne mają świadomość, że oczekuje się od nich dobrej jako-

ści dowodów z badań z randomizacją w celu spełnienia wymagań określonych przez regulatorów, agencje refundacyjne lub organy krajowe, które podejmują decyzje dotyczące finansowania opieki zdrowotnej [16]. W przeciwieństwie do tego, istnieje znaczna niepewność co do poziomu dowodów uważanych za wystarczające do poparcia użycia technologii farmakogenetycznych i w większości przypadków nie ma też pewności co do tego, kto jest odpowiedzialny za przedstawienie takich dowodów, w szczególności dowodów na opłacalność, które są wymagane przez płatników i decydentów w obszarze opieki zdrowotnej [17].

Zadanie przygotowania solidnych podstaw naukowych dla farmakogenetyki nie powinno być złożone na barki jednego sektora i mogłyby być dzielone pomiędzy firmy farmaceutyczne, które są coraz bardziej świadome korzyści płynących z rozwoju testów na mutacje somatyczne towarzyszące rozwojowi leków. Badanie z 2007 roku 16 z 20 wiodących firm farmaceutycznych przeprowadzone przez McKinsey wykazało, że średnio, aż do 50% leków w fazie rozwoju ma odpowiadający im program biomarkerów. Jednak wyniki przedstawione przez McKinsey wskazują również, że w ciągu najbliższych 5-10 lat mniej niż 10% leków będzie wprowadzonych na rynek z towarzyszącą diagnostką [18]. Deverka i wsp. podaje, że wprowadzenie testu HER2 do badań klinicznych trastuzumabu pozwoliło na zmniejszenie kosztów o około 35 milionów dolarów, zmniejszenie wielkości próby (z 2200 do 470 pacjentów), oraz skrócenia czasu wprowadzenia produktu do obrotu (z planowanych 10 lat do 1,6 roku) [19]. Jednak obserwacje na jednym konkretnym przykładzie nie mogą być uogólnione do innych scenariuszy. Istnieje bowiem potencjalne ryzyko opóźnień w rozwoju badań, wzrostu kosztów i spadku udziału w rynku spowodowane identyfikacją bardziej konkretnej populacji pacjentów w oparciu o farmakogenetykę [18].

Medical Research Council to agencja rządowa odpowiedzialna za koordynację i finansowanie badań medycznych w Wielkiej Brytanii, która zapewnia wsparcie finansowe i wiedzę naukową w dziedzinie medycyny, zajęła się również organizacją rozległych źródeł finansowania dla medycyny stratyfikowanej, nastawiając się szczególnie na istniejące leki [20]. Takie źródła finansowania badań powinny w przyszłości zmienić krajobraz w zakresie dostępnych dowodów na wsparcie medycyny personalizowanej. Ten wzrost dostępnego finansowania musi być zgodny z poprawą w zakresie projektowania i prowadzenia badań w celu wygenerowania podstaw wiedzy wystarczającej do określenia czy ogra-

niczone zasoby opieki zdrowotnej powinny być kierowane w stronę technologii opartych na genomie/ genetyce.

Decydenci muszą uznać, że rozwój dowodów ma istotne znaczenie dla efektywnego wykorzystania zasobów, a zatem istnieje potrzeba zachęt ekonomicznych do wsparcia generowania solidnych podstaw faktograficznych dla medycyny personalizowanej. Tym bardziej, że jak wskazuje IMS Health rozwój globalnego rynku leków stosowanych w chorobach onkologicznych będzie wynikał ze wzrostu zachorowalności w tym obszarze, ale również z wcześniej postawionej diagnozy, wydłużonego czasu leczenia i dostępu do nowych terapii, w tym głównie immuno-onkologii i celowanych terapii lekowych.

Według najnowszego raportu opublikowanego w maju 2015 r. przez IMS Institute for Healthcare Informatics - „Development in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patient Access and Value”, globalny rynek leków stosowanych w leczeniu nowotworów w 2014 roku przekroczył wartość 100 mld USD. Terapie celowane stanowią obecnie 48% wszystkich wydatków na onkologię, a średnioroczny wzrost wartościowy tego segmentu w ostatnich pięciu latach osiągnął tempo 14,6% [21].

Według autorów raportu, w 2020 roku będzie dostępnych 943 substancji czynnych, wprowadzonych do sprzedaży w poprzednich 25 latach (lata 1996-2020). Ponad 470 cząsteczek będzie dostępnych w leczeniu chorób sierocych. Oczekuje się, że globalne wydatki na leki sieroce będą stanowiły 1-2 proc. całego rynku. W krajach najbardziej rozwiniętych, takich jak USA wydatki te osiągną 10 proc. wartości rynku. W najbliższych 5 latach do sprzedaży zostanie wprowadzonych 225 nowych leków, a najliczniejszą grupę wśród nich będą stanowiły substancje stosowane w chorobach onkologicznych. Ponad 90 proc. nowych terapii nowotworowych będą stanowiły terapie celowane, z których jedna trzecia będzie wykorzystywała biomarkery w określaniu grup docelowych pacjentów onkologicznych [21].

Wynika z tego, że w nadchodzących latach będziemy świadkami wielokierunkowych zmian ukierunkowanych na zapewnienie szerokiego dostępu do nowych technologii, które przyniosą wymierne korzyści dla rozwoju ochrony zdrowia. Zmiany będą związane także z narastającą presją na wykazanie efektywności drogich, innowacyjnych terapii. Prognoza wskazuje na wyższy poziom wydatków niż w ciągu ostatnich pięciu lat, a zakres i charakter zmian, z jakimi

mogą spotkać się interesariusze, będą stanowiły wyzwanie dla stabilności sytuacji w ochronie zdrowia.

W ostatnim czasie European Biopharmaceutical Enterprises, które zrzesza 65 firm biofarmaceutycznych, zapowiedziało współpracę z europejskimi interesariuszami w celu stworzenia polityki przyjaznej medycynie personalizowanej, ułatwiającej rozwój i wejście na rynek innowacyjnym lekami i testami diagnostycznym. Stowarzyszenie to ma na celu identyfikację i uzupełnianie braków wiedzy (tzw. „gaps in knowledge”), jak również pozyskiwanie potrzebnych danych w celu rozpowszechniania idei związanych z medycyną personalizowaną. Podczas negocjacji producentów z płatnikiem coraz szersze zastosowanie znajdują umowy podziału ryzyka (risk-sharing agreements), co również budzi nadzieję na przyspieszony rozwój medycyny personalizowanej [22].

Piśmiennictwo:

1. Pasowicz M. Zdrowie i medycyna – wyzwania przyszłości. Krakowskie Towarzystwo Edukacyjne sp. z o.o. – Oficyna Wydawnicza AFM Medycyna Praktyczna; 2013
2. Grüllich C., von Kalle C., Recent developments and future perspectives of personalized oncology, „Onkologie” 2012; 35 (Suppl. 1): 4–7.
3. Shabaruddin F, Fleeman N., Payne K.; Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments *Pharmgenomics Pers. Med.* 2015; 8: 115–126.
4. Cooper NJ, Sutton AJ, Ades AE, Paisley S, Jones DR. Use of evidence in economic decision models: practical issues and methodological challenges. *Health Econ.* 2007;16(12):1277–1286.
5. Hermanowski T., Drozdowska A.; Aspekty finansowania z funduszy publicznych medycyny spersonalizowane; *Farmacja Polska*, 2013, 69/5: 273–275.
6. Payne K, Annemans L. Reflections on market access for personalized medicine: recommendations for Europe. *Value Health.* 2013;16(6):32–38.
7. Centre for Reviews and Dissemination NHS Economic Evaluation Database Handbook. 2007. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/nhseed-handbook2007.pdf>.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2013. <http://www.nice.org.uk/media/D45/1E/GuideToMethodsTechnologyAppraisal2013.pdf>.
9. Drummond MF, Sculpher M, Torrance G, O’Brien BJ, Stoddart G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2005.

10. Phillips KA, Van Bebber SL. A systematic review of cost-effectiveness analyses of pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics*. 2004;5(8):1139–1149.
11. Vegter S, Jansen E, Postma MJ, Boersma C. Economic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programs: update of the literature. *Drug Dev Res*. 2010;71(8):492–501.
12. Wong WB, Carlson JJ, Thariani R, Veenstra DL. Cost effectiveness of pharmacogenomics: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(11):1001–1013.
13. Payne K. Fish and chips all round? Regulation of DNA-based genetic diagnostics. *Health Econ*. 2009;18(11):1233–1236.
14. Douma KF, Karsenberg K, Hummel MJ, Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH. Methodology of constructive technology assessment in health care. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(2):162–168.
15. Claxton KP, Sculpher MJ. Using value of information analysis to prioritise health research: some lessons from recent UK experience. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(11):1055–1068.
16. European Medicines Agency Human Medicines: Regulatory Information. 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=
17. Payne K, Annemans L. Reflections on market access for personalized medicine: recommendations for Europe. *Value Health*. 2013;16(6):S32–S38.
18. Davis JC, Furstenthal L, Desai AA, et al. The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(4):279–286.
19. Deverka PA, Vernon J, McLeod HL. Economic opportunities and challenges for pharmacogenomics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:423–437.
20. Medical Research Council Stratified Medicine. 2015. <http://www.mrc.ac.uk/research/initiatives/stratified-medicine/>
21. „Development in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patient Access and Value“ 2015 <http://www.imshealth.com>
22. EBE releases White Paper on Personalised Medicine with a focus on key challenges. 2015 <http://www.ebe-biopharma.eu>

ROZDZIAŁ VIII

Środowisko prawne dla medycyny personalizowanej – wybrane aspekty

Marta Gadomska-Gołąb, Gerard Karp

Wstęp

Medycyna personalizowana niesie ze sobą wiele korzyści, takich jak m.in. rozwój innowacyjnych terapii, które będą bezpieczniejsze i skuteczniejsze, a co za tym idzie – przyniosą oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej, płatnik będzie mógł bowiem finansować terapie, które przynoszą pacjentom korzyść, przy jednoczesnym ograniczeniu efektów niepożądanych. W wielu przypadkach, dzięki odpowiedniej diagnostyce, terapie takie będą znacznie krótsze lub nawet można będzie ich uniknąć (dzięki zastosowaniu skutecznych metod profilaktycznych). Aspekty te bezdyskusyjnie przemawiają za koniecznością powszechnego wdrożenia i rozwoju medycyny personalizowanej, co nie może być w pełni realizowane bez zmian w systemie opieki zdrowotnej, wprowadzenia regulacji prawnych, które umożliwią upowszechnienie takiej terapii oraz edukacji personelu medycznego oraz pacjentów.

Biorąc pod uwagę, że medycyna personalizowana nie jest kompleksowo regulowana przez prawo należy rozważyć czy obecnie obowiązujące regulacje są wystarczające do jej stosowania i jakiego rodzaju zmiany są konieczne do prowadzenia terapii w ramach medycyny personalizowanej oraz rozpowszechnienia diagnostyki molekularnej, która jest niezbędnym elementem terapii celowanej. Przedmiotem niniejszego rozdziału jest przeprowadzenie wstępnej analizy identyfikującej główne przeszkody natury prawnej dla rozwoju medycyny

personalizowanej oraz przedstawienie zagadnień, których regulacja prawna jest niezbędna, aby medycyna personalizowana stała się częścią praktyki medycznej.

1. Terapia personalizowana a świadczenia gwarantowane przez płatnika publicznego.

Zgodnie z artykułem 68 ust. 2 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej obywatelom, niezależnie od ich sytuacji materialnej, władze publiczne zapewniają równy dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Warunki i zakres udzielania tych świadczeń określa ustawa.

Jak wynika z wyżej wskazanego przepisu o charakterze gwarancyjnym, uszczegółowienie obowiązku Państwa w zakresie zapewnienia opieki zdrowotnej powinno nastąpić w przepisach rangi ustawowej.

Obowiązek ten został spełniony w ustawie z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [1] (dalej jako „Ustawa”) oraz przepisach wykonawczych wydanych do tego aktu.

Ustawa ta nie przewiduje wprost w koszyku świadczeń gwarantowanych (art. 15 ustawy) diagnostyki molekularnej – podstawowego narzędzia, od którego zaczyna się *de facto* prowadzenie zindywidualizowanej terapii. Z art. 32 Ustawy wynika jednak, że każdy świadczeniobiorca ma prawo do świadczeń z zakresu badań diagnostycznych, w tym diagnostyki laboratoryjnej, na podstawie skierowania osoby uprawnionej. Zgodnie z przepisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [2], świadczenia gwarantowane obejmują między innymi badania diagnostyczne, w tym badania genetyczne (np. badania metodami biologii molekularnej, dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji). Jakkolwiek, z uwagi na fakt, że finansowanie w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz w ramach świadczeń odrębnie kontraktowanych następuje wyłącznie do wysokości zakontraktowanego limitu, zdaniem praktyków nie pokrywa to kosztów wszystkich badań diagnostycznych. Ponadto, testy z zakresu diagnostyki molekularnej stosuje się u pacjentów, u których powszechnie dostępne leki i formy farmakoterapii nie przyniosły oczekiwanych rezultatów, przy czym finansowane ze środków publicznych są wyłącznie testy, których wyniki pozwolą zakwalifikować danego pacjenta do programu lekowego [3]. Należy postawić w tym miejscu pytanie czy sytuacja, w której diagnostyka molekularna nie jest powszechnie dostępna dla świadczeniobiorców, nie

narusza obowiązku zapewnienia dostępu do świadczeń finansowanych ze środków publicznych, opisanego w przytoczonym powyżej przepisie Konstytucji, a w konsekwencji – czy jedynie na podstawie tego przepisu świadczeniobiorcy mogą domagać się takiej diagnostyki.

Odpowiedzi na tak postawione pytania można udzielić na podstawie orzecznictwa Trybunału Konstytucyjnego. W pierwszej kolejności należy podkreślić, że omawiana regulacja konstytucyjna wskazuje na obowiązek ustawodawcy określenia w drodze przepisu rangi ustawowej warunków i zakresu udzielania świadczeń zdrowotnych, które mają być gwarantowane ubezpieczonym [por. 4]. Konstytucja pozostawia zatem do decyzji ustawodawcy, w jakim zakresie finansowane będą świadczenia zdrowotne. Trybunał wyjaśnił również, że Konstytucja nie przewiduje obowiązku zapewnienia dostępu do wszelkich aktualnie znanych i stosowanych zgodnie ze stanem wiedzy medycznej świadczeń [por. 5]. Należy więc przyjąć, że koszyk świadczeń gwarantowanych w zakresie, w jakim nie uwzględnia diagnostyki molekularnej, nie jest niezgodny z omawianym przepisem konstytucyjnym.

Jedynym zatem sposobem zapewnienia większej dostępności tego typu testów jest nowelizacja odpowiednich przepisów prawa. Za wprowadzeniem odpowiednich regulacji prawnych przemawia z pewnością wysoka skuteczność terapii personalizowanej oraz jej szczególne wykorzystanie w leczeniu chorób przewlekłych. Te cechy terapii personalizowanej wpisują się w interpretację mówiącą o tym, że świadczeniami zdrowotnymi gwarantowanymi przez Państwo powinny być przede wszystkim takie, które ratują życie oraz poprawiają stan zdrowia pacjenta w chorobach przewlekłych – skoro władza publiczna powinna gwarantować wyrażone w Konstytucji prawo każdego człowieka do ochrony życia (art. 38) oraz zdrowia (art. 68 ust. 1) [podobnie: 6].

Kolejnym argumentem za finansowaniem diagnostyki molekularnej w ramach środków publicznych jest długofalowa efektywność kosztowa terapii personalizowanej dla płatnika. Jak wskazał Sąd Najwyższy, system opieki zdrowotnej działa w oparciu o środki publiczne, a Państwo nie musi zapewniać dostępności do wszelkich znanych świadczeń opieki zdrowotnej [7]. Tym samym można stwierdzić, że granice świadczeń finansowanych ze środków publicznych wyznacza *de facto* ilość dostępnych na ten cel środków pieniężnych. Biorąc pod uwagę fakt, że terapia zindywidualizowana, w tym diagnostyka molekularna,

mogą przynieść w dłuższym okresie znaczne oszczędności dla budżetu dzięki stosowaniu skuteczniejszej, bo „dedykowanej dla danego pacjenta” formy leczenia oraz możliwości efektywniejszego zapobiegania określonym chorobom, również argument efektywności kosztowej należy uznać za istotny.

2. Jakość diagnostyki laboratoryjnej podstawą skutecznego wdrożenia medycyny personalizowanej.

Zdaniem autorów niniejszej publikacji, upowszechnieniu stosowania medycyny personalizowanej sprzyjać będzie istnienie środowiska prawnego, które w możliwie największym stopniu zapewni bezpieczeństwo prowadzonego leczenia. Ramy prawne powinny określać każdy z elementów takiej terapii, począwszy od diagnostyki genetycznej. W tym kontekście istotnym jest istnienie prawidłowo nadzorowanego systemu jakości medycznych laboratoriów diagnostycznych świadczących usługi testów genetycznych.

Obecnie standardy jakości w dziedzinie diagnostyki genetycznej w Polsce wyznaczone są w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [8] (dalej jako „Rozporządzenie”). Obowiązujący od 2009 r. załącznik 4 do tego Rozporządzenia [9] określa standardy jakości dla laboratorium w zakresie czynności laboratoryjnej genetyki medycznej oraz laboratoryjnej interpretacji i autoryzacji wyniku badań. W ramach obowiązku zapewnienia jakości badań laboratoryjnych laboratoria podlegają:

- a)** wewnętrznej kontroli jakości badań – której zasady laboratoria formułują samodzielnie, a Rozporządzenie określa w tym zakresie wyłącznie minimalną formę kontroli (punkt 7.5 Załącznika 4 do Rozporządzenia: kontrola powtarzalności oparta na badaniach wykonywanych w próbkach pochodzących od pacjentów), oraz
- b)** zewnętrznej kontroli jakości badań – która polega na uczestnictwie w krajowych i międzynarodowych programach zewnętrznej oceny jakości (w przypadku wykonywania badań genetycznych dla celów zdrowotnych w niehematologicznych nowotworach nabytych, laboratorium powinno brać udział w krajowych lub zagranicznych programach międzylaboratoryjnej oceny jakości badań genetycznych rekomendowanych przez towarzystwa naukowe, które działają w: onkologii klinicznej, patomorfologii albo genetyce klinicznej).

Prawo nie przewiduje innych, centralnych form oceny działalności laboratoriów. Ustawa z dnia 27 lipca 2001 r. o diagnostyce laboratoryjnej [10] przewiduje jedynie w art. 35 nadzór samorządu zawodowego nad wykonywaniem czynności laboratoryjnych prowadzonych przez diagnostów, który aktualnie wykonywany jest w oparciu o Regulamin Zakresu i Zasad Działania Wizytatorów Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych [11]. Obecne systemy nadzoru mogą okazać się niewystarczające dla zapewnienia prawidłowości i wiarygodności czynności diagnostycznych. To z kolei może ujemnie wpływać na promowanie zindywidualizowanych form terapii. Wydaje się, że właściwym kierunkiem powinno być postulowane już od dłuższego czasu w dyskusji publicznej wprowadzenie instytucji certyfikacji laboratoriów diagnostycznych. W oparciu o mierzalne kryteria, standardy jakości i inne wymogi centralne, jednostki akredytujące licencjonowałyby działanie medycznych laboratoriów diagnostycznych. Wprowadzenie takiej formy legalizacji laboratoriów powinno zwiększyć poziom bezpieczeństwa i rzetelności prowadzonych testów genetycznych [por. 12].

W dalszej kolejności instytucje te mogłyby sprawować nadzór nad prowadzeniem działalności zgodnie z warunkami przyznanego certyfikatu/zezwoleń. Jak wskazuje dr Ewa Świątkowska, członek Prezydium Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych oraz członek Zespołu Wizytatorów Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych, brak spełnienia przez daną jednostkę takich kryteriów powinien uruchamiać procedurę ograniczenia możliwości prowadzenia działalności przez ten podmiot [13].

Konstruując założenia do kryteriów oceny laboratoriów legislatorzy mogłyby kierować się normami przewidzianymi w IV Protokole Dodatkowym do Konwencji o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej w dziedzinie zastosowania biologii i medycyny (tzw. „Europejska Konwencja Bioetyczna” – EKB), który dotyczy testów genetycznych dla celów zdrowotnych. W protokole tym wskazuje się, że testy genetyczne powinny spełniać podstawowe kryteria wiarygodności analitycznej i klinicznej oraz użyteczności klinicznej, a laboratoria, oprócz wdrożenia odpowiednich systemów jakości, podlegają regularnemu nadzorowi (artykuł 5 punkty a i b IV Protokołu Dodatkowego do EKB). Choć Sejm Rzeczypospolitej Polskiej dotychczas nie ratyfikował EKB (IV Protokół Dodatkowy nie został nawet podpisany), to należy przyjąć, że przewidziane w niej normy wyznaczają pewne standardy, do których powinno dążyć każde państwo członkowskie.

Konkludując, publiczna dyskusja wokół zmian regulacji prawnych, pozwalających upowszechnić medycynę personalizowaną, powinna dotyczyć również działalności laboratoriów diagnostycznych. Tylko bowiem stworzenie warunków dla bezpiecznego i wiarygodnego prowadzenia diagnostycznych testów genetycznych pozwoli zastosować terapię w większym stopniu skuteczną dla danego pacjenta.

3. Medycyna personalizowana a prawo do prywatności i prawo do ochrony danych osobowych pacjenta

Wzrastające zainteresowanie medycyną personalizowaną jest blisko związane m.in. z rozwojem zaawansowanych technologii sekwencjonowania DNA. Nowe technologie umożliwiają zbieranie nieporównywalnie większej ilości danych oraz informacji w krótkim czasie, przez co stwarzają większe możliwości w zakresie skutecznego leczenia. Powyższe generuje jednak szereg niezmiernie istotnych zagadnień dotyczących chociażby zarządzania informacjami, ich analizowania oraz interpretacji, jak również zapewnienia im bezpieczeństwa.

Nie ulega wątpliwości, że znalezienie właściwego balansu pomiędzy prawem jednostki do zachowania w pełnej tajemnicy danych dotyczących jej genu oraz jednocześnie możliwości wykorzystania takich danych dla potrzeb np. badań naukowych, może być niezmiernie trudne. Tym bardziej problem będzie zyskiwał na sile, im będziemy dysponowali doskonalszymi technologiami, które z jednej strony będą umożliwiały absorbowanie potężnych ilości informacji, a z drugiej będą pozwalały prowadzić zaawansowane analizy matematyczne na takich danych medycznych. Zjawisko Big Data stanęło u wrót medycyny i nie wydaje się aby można było je zlekceważyć lub pominąć w nowoczesnej farmakoterapii.

Patrząc z polskiej perspektywy, podstaw do zbierania i przetwarzania danych w kontekście medycyny personalizowanej można próbować szukać w ustawie z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia [14], choć w ocenie autorów niniejszego opracowania wydaje się to niezmiernie trudne. Podobnie, generalne zasady dotyczące przetwarzania danych dotyczących zdrowia można znaleźć w ustawie o ochronie danych osobowych [15].

3.1 Bezpieczeństwo informacji i danych dotyczących zdrowia

Medycyna personalizowana bazuje na uzyskiwaniu dużej ilości informacji o pacjencie pochodzących z różnych źródeł, celem dopasowania procesu lecznicze-

go do indywidualnych potrzeb pacjenta. Można by stwierdzić, iż nie różni się to w sposób zasadniczy od tradycyjnego podejścia do medycyny, które przecież podobnie zakłada pozyskanie przez lekarza niezbędnych informacji, aby móc podjąć właściwe kroki i zastosować odpowiednie środki lecznicze. Różnica polega jednak na dotychczas nieznannej skali pozyskiwania informacji oraz ich źródeł np. poprzez wspomniany wcześniej proces sekwencjonowania genomu. Właśnie możliwość sekwencjonowania genomu, co stało się zdecydowanie bardziej dostępne poprzez zmniejszenie kosztów sekwencjonowania, otwiera możliwość prowadzenia takich działań przez różnego rodzaju instytucje. Nie budzi wątpliwości, że sekwencjonowanie genomu otworzyło możliwość prowadzenia badań i skutecznej walki z niektórymi chorobami, co było niemożliwe przy zastosowaniu konwencjonalnej medycyny [16]. Już nawet z technicznego punktu widzenia sekwencjonowanie genomu może generować określone pytania. Otóż szerokie wykorzystanie w służbie zdrowia informacji dotyczących genomu będzie prowadziło do możliwości łączenia tych informacji z informacjami dotychczas zgromadzonymi w sektorze zdrowia odnośnie danego pacjenta. W tym miejscu pojawia się zasadnicze pytanie czy takie informacje powinny być częścią np. baz danych o pacjentach, czy dane dotyczące genomu nie powinny tworzyć całkowicie odrębnej bazy, odseparowanej od zasadniczej bazy dotyczącej ogółu informacji o pacjentach? Powyższe pytanie pozostaje aktualne tym bardziej, że odpowiedzialność za bezpieczeństwo przetwarzania takich danych będzie musiała być przypisana określonemu podmiotowi. Trudno sobie wyobrazić, iż tak sensytywne informacje będą pozostawały w strukturze rozproszonej tzn. w wielu różnych miejscach (tj. ośrodkach badawczych, szpitalach itp.), które ponosiłyby indywidualną odpowiedzialność za bezpieczeństwo takich danych.

3.2 Prawo do prywatności a medycyna personalizowana

Zapewnienie bezpieczeństwa informacji dotyczących zdrowia pacjenta, a w szczególności jego danych genetycznych, jest fundamentalne, niemniej nie wyczerpuje problemu. Otóż medycyna personalizowana generuje dodatkowe, specyficzne i odmienne od tradycyjnych danych medycznych zagadnienia i problemy. Informacje genetyczne dotyczące określonej jednostki mogą ujawniać dane dotyczące innych członków rodziny i może to dotyczyć np. kilku pokoleń wstecz [17]. Tradycyjne dane nie zapewniały takich możliwości. Powyższe generuje co najmniej kilka zasadniczych pytań. Przede wszystkim – kto pozostaje

dysponentem informacji dotyczących genotypu? Jedyne osoba, która poddała się badaniu czy również osoby powiązane pochodzeniem z taką osobą? A jeżeli tak, to do jakiego stopnia pokrewieństwa – czy tylko rodzice, dzieci i rodzeństwo względem siebie będą mieli prawo do ingerencji w decyzje, czy może należy sięgnąć dalej, do kolejnych pokoleń?

W konsekwencji, gdyby uznać hipotetycznie prawo dostępu innych osób, np. członków rodziny, do informacji o genotypie, to należałoby rozważyć ich prawo do decydowania czy dana osoba ma prawo poddać się takim badaniom. Innymi słowy, zgoda osoby na zsekwencjonowanie jej DNA byłaby niewystarczająca, bowiem konieczna byłaby zgoda również innych członków rodziny tej osoby. Choć powyższe rozwiązanie wydaje się nazbyt daleko posunięte, to pytanie o to, jak daleko możemy być autonomiczni w decydowaniu odnośnie informacji dotyczących naszego genotypu, pozostaje aktualne.

W szczególności, powyższe zagadnienie pozostaje aktualne w kontekście przetwarzania danych genetycznych dzieci [18]. Poddanie dziecka badaniu genetycznemu zasadniczo będzie ingerowało w jego autonomię. Autonomia to zdolność do podejmowania swobodnych, wolnych od zewnętrznego przymusu decyzji, możliwość realizowania własnych celów oraz dążenie do osiągnięcia założonych wartości. Zasadniczo, z prawnego punktu widzenia, dziecko w zależności od jego wieku albo nie będzie miało pełnej swobody decydowania odnośnie własnej autonomii woli, albo będzie miało ją ograniczoną¹. Jeśli dziecko nie ma pełnej zdolności do czynności prawnych, trudno argumentować, iż może być pogwałcona sfera jego autonomii, gdy rodzic podejmuje decyzję odnośnie poddania go badaniom genetycznym. Aktualnie nie jest kwestionowane prawo rodzica do poddania dziecka szczepieniom lub podawania leków w przypadku

¹ Według polskiego Kodeksu Cywilnego pełną zdolność do czynności prawnych, czyli zdolność do przyjmowania i składania oświadczeń woli mających na celu zmianę stosunku prawnego mają osoby, które ukończyły 18 lat (w wyjątkowych wypadkach również małoletni po ukończeniu 16 roku życia). Osoby, którzy ukończyły 13 lat posiadają ograniczoną zdolność do czynności prawnych. Co do zasady, zobowiązania zaciągnięte przez taką osobę są skuteczne, jeżeli przedstawiciel ustawowy (rodzic, opiekun prawny) wyrazi na to zgodę lub sama osoba potwierdzi zaciągnięcie zobowiązania po osiągnięciu pełnoletniości. Natomiast osoby, które nie ukończyły 13 lat nie posiadają zdolności do czynności prawnych. Czynności prawne dokonane przez taką osobę są nieważne. Trzeba pamiętać, że zarówno w przypadku osób, które nie mają zdolności prawnej, jak i osób o ograniczonej zdolności do czynności prawnej, zaciągnięcie zobowiązań należących do umów w drobnych bieżących sprawach życia codziennego (np. zakupy spożywcze w sklepie) jest co do zasady możliwe, a np. umowa staje się ważna z chwilą jej wykonania.

choroby. W przypadku badań genetycznych istnieje jednak dość zasadnicza różnica względem ww. sytuacji. Otóż podnosi się, iż rodzice podejmując decyzję o poddaniu dziecka badaniom genetycznym uniemożliwiają podjęcie w przyszłości decyzji w tym zakresie przez dziecko i właśnie ten aspekt ma sugerować, iż jego autonomia jest naruszana [18]. Innymi słowy, decyzja podjęta przez rodzica i wykonanie badań genetycznych, właściwie nie pozostawiają dziecku wyboru w tym zakresie w przyszłości.

Nie wydaje się, aby powyżej przedstawiony dylemat był łatwy do rozwiązania. Poddanie badaniom genetycznym dziecka musi być każdorazowo związane z wszechstronnym rozważeniem przez rodziców zarówno korzyści wynikających z takiego badania, jak i ewentualnych ryzyka z tym związanych. W takiej sytuacji rodzic musi zostać poinformowany i mieć pełną świadomość wszystkich potencjalnych negatywnych konsekwencji związanych z uzyskaniem informacji płynących z takiego badania genetycznego. W tym miejscu należy podkreślić, iż właściwa realizacja obowiązku polegającego na pełnym poinformowaniu rodzica, zasadniczo będzie musiała spoczywać na lekarzach. W tej sytuacji edukacja środowiska lekarskiego w aspekcie przetwarzania danych genetycznych oraz ryzyka z tym związanego – wydaje się kluczowa.

3.3. Aspekty etyczne medycyny personalizowanej

Przetwarzanie informacji, w szczególności o charakterze genetycznym, może rodzić również wątpliwości natury etycznej. Dla przykładu, określona wiedza dotycząca nieuleczalnych chorób, uzyskana na podstawie analizy danych genetycznych, może mieć wpływ na życie jednostki w rodzinie, na relacje z najbliższym otoczeniem; może też prowadzić np. do dyskryminacji w miejscu pracy [19]. Poza powyższym, np. ujawnienie informacji dotyczących skłonności genetycznych może mieć szereg poważnych konsekwencji, włączając w to m.in. społeczną izolację. Przykładowo, badania genetyczne mogą prowadzić do wykazania, iż jednostka ma określone skłonności, np. do bycia seryjnym mordercą. Pytanie czy wynik takich badań może zmienić relacje rodzinne lub relacje z otoczeniem, gdyby te dowiedziały się o takich skłonnościach, zdaje się być pytaniem retorycznym. W kontekście powyższego, pozostaje również aktualne pytanie, jak reagowałyby organy ścigania wiedząc, że dana jednostka ma skłonność do popełniania przestępstwa. Czy wyniki takich badań nie generowałyby ryzyka tworzenia niedozwolonych list, zawierających wykazy osób o określonych skłonnościach?

Dalej, ujawnienie informacji genetycznych może prowadzić do komplikacji w sferze cywilnoprawnej, np. zawierania określonych umów. Ujawnienie niekorzystnych dla jednostki informacji dotyczących jej zdrowia lub podatności na zachorowanie na określone choroby może prowadzić do odmowy np. zawarcia umowy ubezpieczenia na życie przez towarzystwo ubezpieczeń lub odmowy udzielenia kredytu przez bank, w szczególności kredytu hipotecznego, który zwykle zawierany jest na długi okres. Informacje genetyczne mogą prowadzić do dyskryminacji; w szczególności takie informacje nie tylko mogą ujawnić, że jednostka w przyszłości będzie bardziej podatna na taką czy inną chorobę lub schorzenie, ale również, że standardowe leki nie będą w jej przypadku skuteczne, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka np. przedwczesnej śmierci [20: 45].

Zwraca się również uwagę, iż uzyskane w trakcie badań informacje wskazujące na predyspozycje do zachorowań na takie choroby, jak np. rak, mogą zwiększać prawdopodobieństwo np. popełnienia samobójstwa przez pacjenta [17]. W takich przypadkach, gdzie ryzyko odbioru negatywnych informacji przez pacjenta jest duże, właściwe przygotowanie lekarza do odpowiedniego przekazania pacjentowi informacji o korzyściach, ale również i negatywnych aspektach badania – będą kluczowe.

3.3. *Badania naukowe na danych genetycznych a medycyna personalizowana*

Niezmiernie istotnym elementem medycyny zarówno tradycyjnej, jak również personalizowanej, jest możliwość prowadzenia badań naukowych w oparciu o jak najszersze spektrum informacji dotyczących zarówno pacjenta, jak i zjawisk chorobowych. Skoro nowe technologie umożliwiają dzisiaj pozyskanie szeregu informacji, w tym np. genetycznych, stosunkowo niskim kosztem, który z biegiem czasu najprawdopodobniej będzie malał, to pojawia się zasadnicze pytanie o możliwości wykorzystywania takich danych dla celów badań naukowych. Nie chodzi o badanie w kontekście podjęcia działań leczniczych konkretnego pacjenta, ale o możliwość wykorzystania tych danych dla badań w szerszym aspekcie, np. w zakresie badań klinicznych nad produktem leczniczym. Jest oczywistym, że takie badania mogą prowadzić do ustalenia pewnych procesów, związków, przyczyn i innych elementów związanych z pojawianiem się chorób. Wyniki badań mogą być pomocne w leczeniu nie tylko jednostek, ale też całych grup i społeczeństw. Aby tak się jednak stało, należy umożliwić badaczom możliwie szeroko-

kie korzystanie z już zebranych danych, w szczególności danych genetycznych. W tym miejscu pojawia się jednak podstawowy problem dotyczący zachowania prawa do prywatności po stronie jednostki, której dane będą badane. W jaki sposób pogodzić prawo jednostki do zachowania jej danych w poufności z jednej strony, z prawem do wykorzystywania danych dla uzasadnionych celów badawczych z drugiej strony. Anonimizacja danych badawczych pozostaje jedynie dobrym konceptem, który w praktyce jest jednak trudno osiągalny. Prostej drogi do anonimizacji nie ma. Ujawnienie na pozór zanonimizowanych (tj. bez podania danych osobowych, chociażby takich jak imię, nazwisko, miejsce zamieszkania czy urodzenia) danych genetycznych, może prowadzić do stosunkowo prostego ustalenia, poprzez szereg innych informacji dostępnych z różnych źródeł, a bardzo często już z samej sieci Internet, kto *de facto* kryje się pod takim zestawem informacji [21, 22: 206]. W tej sytuacji mówienie o anonimizacji wydaje się fikcją, a w najlepszym wypadku – konceptem bardzo trudnym do zrealizowania.

Rozwiązanie w postaci wyrażenia przez pacjenta zgody na wykorzystanie jego danych dla celów badań naukowych niekoniecznie musi być panaceum w przypadku badań naukowych, bowiem zdecydowanie może ograniczyć pole badań naukowych jedynie do tych, gdzie taka zgoda została udzielona. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż np. większość praw stanowych w poszczególnych stanach Ameryki Północnej, przewiduje wyraźną, wyrażaną w formie pisemnej zgodę pacjenta na ujawnienie jego danych genetycznych, w tym dla celów badań naukowych [23]. Dodatkowo należy pamiętać, iż zasadniczo zgoda na przetwarzanie danych dotyczących zdrowia musi być tzw. zgodą świadomą (poinformowaną), a więc osoba ją wyrażająca musi otrzymać wszystkie istotne informacje dotyczące okoliczności przetwarzania jej danych (w szczególności: cel i zakres takiego przetwarzania, ewentualne podmioty, którym dane mogą zostać udostępnione i cele takiego udostępnienia). Istotny problem, jaki pojawia się w kontekście badań naukowych to fakt, że często nie jesteśmy w stanie w danym momencie określić, w jakim dokładnie celu (dla jakiego np. badania) dane będą mogły być wykorzystane. W takiej sytuacji pojawia się zasadnicze pytanie czy np. dość ogólnie sformułowana zgoda, odwołująca się jedynie do stwierdzenia, że dane będą przetwarzane dla celów związanych z przyszłymi badaniami naukowymi, będzie czyniła zadość wymogom zgody poinformowanej? Czy nie będzie można postawić takiej zgodzie zarzutu, że jest ona zgodą blankietową

i w konsekwencji nieskuteczną? Kolejne pytanie, które można postawić, to czy gdy jednostka wyraziła zgodę na przetwarzanie jej danych dla potrzeb określonego badania naukowego, to znaczy tym samym, że będzie można wykorzystać jej dane dla innych badań w przyszłości? Należy pamiętać, iż z powodu unikalności i specyfiki danych genetycznych nie można wykluczyć, iż większość osób niekoniecznie będzie chciała wyrazić zgodę na to, by ich dane były przedmiotem badań, które mogą oceniać jako potencjalnie istotnie ingerujące w ich sferę prywatności [22: 217]. Ujawnienie danych z takiego badania może prowadzić przecież do szeregu zagrożeń, które były już przedstawiane we wcześniejszej części niniejszego rozdziału.

Jakkolwiek, możliwość wykorzystywania danych, w tym danych medycznych i genetycznych, wydaje się istotna dla rozwoju nauki i medycyny, to odbieranie odpowiednich, świadomych (poinformowanych) zgód na przetwarzanie danych, w szczególności danych medycznych, a także zgód na sam fakt wzięcia udziału w badaniu, powinno być warunkiem koniecznym dla rozpoczęcia takiego badania. Każda osoba musi mieć zagwarantowane podstawowe prawo kontroli odnośnie wykorzystania jej danych osobowych dla potrzeb badań naukowych. W praktyce, zebranie w odpowiedni sposób, w pełni świadomych (poinformowanych) zgód nie wydaje się łatwe, w szczególności w kontekście przyszłych badań, które często na moment zbierania zgody nie będą jeszcze znane. Uzyskanie od pacjenta ponownej zgody na kolejne badanie może okazać się w konsekwencji problematyczne, zarówno dla podmiotów je prowadzących, jak i dla samych pacjentów.

W tym przypadku właściwe przygotowanie takiej zgody wydaje się zadaniem zasadniczym. Jak podkreśla się w literaturze, zgoda poinformowana powinna uwzględniać co najmniej pięć podstawowych elementów, tj.: (i) wskazanie opcji dotyczących przyszłych potencjalnych badań naukowych, (ii) opis odnośnie możliwości anonimizacji danych zebranych w ramach badania, (iii) wskazanie osób w rodzinie, które potencjalnie będą mogły mieć zagwarantowany dostęp do wyników badań (iv) wskazanie lekarza pierwszego kontaktu, który potencjalnie miałby przekazać pacjentowi wyniki badań (v) zamieszczenie podpisu pod zgodą; innymi słowy – zgoda zasadniczo powinna mieć charakter pisemny [22: 219].

3.4 Dostęp pacjenta do technologii informacyjnych

Podstawowym elementem medycyny personalizowanej pozostaje również zapewnienie pacjentowi dostępu do danych dotyczących jego zdrowia [20: 48]. Chodzi przede wszystkim o to, aby systemy informatyczne wykorzystywane do przetwarzania danych o stanie zdrowia zapewniały pacjentowi pełną transparentność odnośnie tego, jakie dane o nim są przetwarzane. Tym samym podmioty (szpitale, biobanki, jednostki badawcze, inne podmioty, które będą przetwarzały informacje dotyczące pacjenta) odpowiedzialne za wdrożenie narzędzi IT w zakresie medycyny personalizowanej, będą musiały realizować jedną z podstawowych zasad ochrony danych osobowych tzw. *privacy by design*². Tworzenie rozwiązań technologicznych umożliwiających pacjentowi dostęp do danych dotyczących jego zdrowia ma również ten niezaprzeczalny aspekt, że pacjent jest zdecydowanie bardziej zaangażowany w monitorowanie własnego zdrowia. Poprzez takie rozwiązania umożliwia się pacjentowi prowadzenie swoich własnych, prywatnych badań dotyczących własnego zdrowia i w ten sposób można również promować postawy prozdrowotne u pacjentów.

Podsumowanie

Pomimo niekwestionowanej innowacyjności medycyny personalizowanej pozostaje ona nadal jedną z form prowadzonej przez lekarza terapii. Z tego powodu ogólne zasady odpowiedzialności prawnej lekarza, diagnostyka laboratoryjna i innych podmiotów ewentualnie zaangażowanych w ten proces pozostają bez zmian. Warto wspomnieć o zmianach w ustawie z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych, które – choć nie były projektowane bezpośrednio z myślą o medycynie personalizowanej – dotyczą wprost wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* [24]. W przedmiotowej ustawie wprowadzono obowiązek uprzedniego (tj. przed pierwszym użyciem wyrobu) dokonywania Prezesowi URPL zgłoszeń wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* wytworzonych przez medyczne la-

² Wprowadzenie obowiązku projektowania usług lub produktów w taki sposób, aby ilość danych osobowych przetwarzanych do ich obsługi była jak najmniejsza, ich przetwarzanie było transparentne, a podmiot danych miał możliwość monitorowania procesów związanych z przetwarzaniem danych (ang. „data protection by design and by default”). Nakaz realizacji przedmiotowej zasady wynika wprost z przyszłego rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i swobodnym przepływem takich danych.

boratoria diagnostyczne lub inne podmioty, które bez wprowadzania do obrotu używają takiego wyrobu do świadczenia publicznie dostępnych usług z zakresu diagnostyki medycznej.

Niemniej jednak, jak wskazano w niniejszym opracowaniu, dla rozpowszechnienia stosowania medycyny personalizowanej w Polsce niezbędne są zmiany w zakresie finansowania ze środków publicznych diagnostyki molekularnej, a także wprowadzenie systemu nadzoru nad jakością tej diagnostyki, np. poprzez akredytację laboratoriów diagnostycznych. Konieczne jest także wprowadzenie mechanizmów popularyzacji wiedzy w przedmiotowym zakresie nie tylko wśród lekarzy i specjalistów z zakresu ochrony zdrowia, lecz także wśród pacjentów. Do rozwiązania pozostają również liczne kwestie z zakresu ochrony danych i dostępu do informacji. W tym zakresie należy znaleźć odpowiedź na kilka zasadniczych pytań:

- 1)** W jaki sposób, jakim podmiotom, oraz w jakim zakresie należałoby zapewnić dostęp do wyników przeprowadzonych badań genetycznych, w celu ich wykorzystania na potrzeby prowadzenia terapii personalizowanej?
- 2)** Czy wynik testu genetycznego powinien być dostępny, jeżeli obecnie nie ma możliwości leczenia konkretnego zaburzenia? Jeśli testy genetyczne są prowadzone dla takiego zaburzenia, to czy lekarze lub pacjenci powinni dzielić się dodatnimi wynikami z członkami rodziny pacjenta? Jak rodziny mogą rozwiązać konflikt, w którym część członków chce być przebadana pod kątem wad genetycznych, a część nie?
- 3)** Czy rodzice powinni mieć prawo do wykonania testów genetycznych na swoich nieletnich dzieciach, w szczególności wtedy, gdy dana choroba ujawniła się u dorosłego? Czy dzieci w konkretnym wieku np. między 14 a 18 rokiem życia, mają prawo do podejmowania samodzielnych decyzji w tej kwestii?
- 4)** Kto powinien mieć prawo dostępu do przechowywanych prywatnych informacji o genomach? Kto powinien posiadać i kontrolować dostęp do informacji, w szczególności genetycznych: pacjenci, lekarze czy niezależna trzecia osoba?
- 5)** Jak zabezpieczyć i chronić jednostki przed dyskryminacją np. w sektorze ubezpieczeniowym i bankowych lub w związku z zatrudnieniem w sytuacji, gdy nastąpił wyciek danych genetycznych? [17: 5].

6) Ja zabezpieczyć dane genetyczne przed ich wykorzystaniem przez organy państwowe, które mogą uzasadniać potrzebę ich posiadania bezpieczeństwem obywateli?

Piśmiennictwo:

1. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Tekst jednolity: Dz. U. z 2015 r., poz. 581, ze zm.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej Dz. U. z 2013 r., poz. 1413, ze zm.
3. <http://bpcc.org.pl/event-coverages/medycyna-personalizowana-i-diagnostyka-molekularna-jako-filar-nowoczesnej-onkologii>
4. Uzasadnienie do wyroku Trybunału Konstytucyjnego z dnia 28 lutego 2005 r., P 7/03, Legalis.
5. Uzasadnienie do wyroku Trybunału Konstytucyjnego z dnia 7 stycznia 2004 r., K 14/03, Legalis.
6. Bartoszewicz M., komentarz do art. 68 Konstytucji, w: *Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej. Komentarz* pod red. M. Haczkowskiej, Komentarz elektroniczny LexisNexis 2014.
7. Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 21 grudnia 2004 r., I CK 320/2003, LexisNexis 317600.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych Dz. U. z 2006 r. Nr 61, poz. 435, ze zm.
9. Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych Dz. U. z 2006 r. Nr 61, poz. 435, ze zm. Ostatnia nowelizacja z dnia 11 września 2015 r., Dz. U. z 2015 r., poz. 1372.
10. Ustawa z dnia 27 lipca 2001 r. o diagnostyce laboratoryjnej. Tekst jednolity: Dz. U. z 2014 r., poz. 1384, ze zm.
11. Załącznik do uchwały Nr 124/III/2014 KRDL z dnia 21 lutego 2014 r., <http://kidl.org.pl/uploads/uchwały%20KRDL/III%20Kadencja/Posiedzenie%20XIII/124.III.2014%20regulamin.pdf>
12. Kapelańska-Pręgowska J. Prawne i bioetyczne aspekty testów genetycznych. Rozdział IV Postnatalne testy genetyczne, 8. Regulacja postnatalnych testów genetycznych w Polsce – uwagi de lege lata i postulaty de lege ferenda. LEX 2011.

13. Wywiad z Dr Ewą Świątkowską „Kontrola jakości okiem diagnosty laboratoryjnego”, <http://labnews.pl/informacje/Kontrola-jakosci-okiem-diagnosty-laboratoryjnego-rozmowa-z-dr-n-med-ewa-swiatkowska,419>.
14. Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia. Tekst jednolity: Dz. U. z 2015 r., poz. 636.
15. Ustawa z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych. Tekst jednolity: Dz. U. z 2014 r, poz. 1182 z późn. zm.).
16. Kershner J.E. Clinical Implementation of Whole Genome Sequencing a Valuable Step toward Personalized Care. *WMJ* 112. 2013; no 5: 224–25.
17. Amal Alzu'bis, MS; Leming Zou, Valerie Watzlaf. Personal Genomic Information Management and Personalized Medicine: Challenges, Current Solutions, and Roles of Him Professionals. *Perspect Health Inf. Manag.* 2014; tekst dostępny na: www.ncbi.nlm.nih.gov.
18. Rhodes R. Why Test Children for Adult-Onset Genetic Disease. *The mount Sinai Journal of Medecine.* Maj 2006: 611 (tekst dostępny na www.shamiller.net).
19. Vogenberg F.R., Barash C.I, Pursel M. Personalized Medicine: Część 2. Ethical, Legal, and Regulatory Issues. *Pharmacy and therapeutics.* 2010; 35 (11): 625–629; tekst dostępny na: www.ncbi.nlm.nih.gov.
20. Brothers K.B., Rothstein M.A. Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into health. *Personalized Medicine*, vol. 12, No 1, tekst dostępny na: ncbi.nlm.nih.gov.
21. Hayden E.Ch. The Genome Hacker. *Nature.* 2013; 497: 173–174; tekst dostępny na www.nature.com
22. Prince Anya E.R. Comprehensive Protection of Genetic Information: One Size Privacy or Property Models May Not Fit All. *79 Brooklyn Law Review* 2013, tekst dostępny na: www.practicum.brooklaw.edu.
23. Raport Foley & Lardner LLP: „Privacy Issues in the Sharing of Genetic Information, Wrzesień 2014; tekst dostępny na: www.foley.com.
24. Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zmianie ustawy o wyrobach medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2015 r., poz. 1918)

ROZDZIAŁ IX

Perspektywa rozwoju medycyny personalizowanej w Polsce

Adam Fronczak

Medycyna personalizowana oznacza ścisłe współdziałanie diagnostyki i terapii, ponieważ to właśnie precyzyjne metody diagnostyczne pomagają ustalić różnice między chorującymi na tę samą chorobę pacjentami, a następnie dopasowywać leczenie do konkretnych grup pacjentów. Diagnozowanie choroby na poziomie molekularnym pozwala na tworzenie leków bezpieczniejszych, skuteczniejszych i w dłuższej perspektywie bardziej opłacalnych.

Personalizowana farmakoterapia jest szansą na przełamanie stagnacji w leczeniu wielu chorób. Jest też szansą na rozwój nowatorskiego przemysłu farmaceutycznego i biotechnologii. Chociaż od dawna wiadomo, że reakcja na leki jest osobniczo zróżnicowana, to w praktyce obowiązywała zasada, że lek ma być dla wszystkich.(...) W ostatnim okresie nastąpił jednak zdecydowany wzrost zainteresowania lekarzy, instytucji odpowiedzialnych za organizację systemów ochrony zdrowia, a przede wszystkim producentów leków i wytwórców testów genetycznych i farmakogenomicznych, farmakoterapią indywidualnie dostosowaną dla poszczególnych pacjentów, czyli medycyną personalizowaną. Zwycięża zasada „właściwy lek dla właściwego pacjenta we właściwej dawce”(1).

Terapię personalizowaną można w skrócie określić jako dopasowywanie leku do pacjenta, a nie do danej choroby. Jest to zerwanie z tradycyjnym pojęciem, że u wszystkich osób z jednym schorzeniem stosuje się tę samą metodę leczenia. Ludzie różnią się od siebie i dlatego nie ma jednej, uniwersalnej

metody terapii. U jednych, dany lek może poskutkować, u innych nie przynieść efektów, albo wręcz wywołać groźne skutki uboczne(2).

W Polsce medycyna personalizowana jest stosowana w niektórych jednostkach chorobowych, o których pisali dość wyczerpująco współautorzy niniejszego opracowania. Porównując jednak nasz kraj z innymi, odczuwamy ogromny niedosyt w zakresie rozwiązań prawnych, organizacyjnych i finansowych. Te problemy należy rozwiązać już dziś. Amerykańska służba zdrowia publikuje nowe dane o blisko 60 procentowej wyleczalności z chorób nowotworowych. A jak wygląda to w naszym kraju? Znacznie gorzej.

Koncepcja medycyny personalizowanej staje się coraz bardziej powszechna na całym świecie. W marcu 2007 roku ówczesny senator ze stanu Illinois – Barack Obama złożył w Kongresie USA projekt nowej ustawy, która ma zapewnić dostęp do personalizowanej medycyny wszystkim Amerykanom. Celem nowej ustawy jest rozszerzenie i przyspieszenie badań nad genomem w celu udoskonalenia metod rozpoznawania chorób, zwiększenia bezpieczeństwa leków i znalezienia nowych sposobów terapii (3).

Czy Polska jest przygotowana do wejścia w całkiem nowy świat diagnostyki i terapii? Zawsze w rozwoju medycyny obserwujemy okresy zwolnień i przyspieszeń we wdrażaniu nowych technologii. Terapia personalizowana jest w świecie uznana i efektywną metodą diagnostyki i leczenia i chcąc nie chcąc musimy stać czoło tym wyzwaniom.

Jest grupa, już całkiem nie mała, orędowników nowych wyzwań. Należą do niej genetycy, klinicyści, a także niektórzy politycy. Mamy sporą ilość laboratoriów genetyki molekularnej. W dużej części mają one status jednostek naukowych i zgodnie z przepisami nie mogą działać komercyjnie ani na potrzeby świadczeń finansowanych przez NFZ. W Ministerstwie Zdrowia trwają prace nad siecią laboratoriów genetyki molekularnej. Potrzebne są pieniądze na rozbudowę infrastruktury i sprzęt. Potrzebni są również genetycy. Ich liczba jest obecnie zbyt mała, aby program ruszył szeroko i w miarę szybko.

Jednym z bardzo skutecznych polityków w obszarze zdrowia publicznego w Europie jest prof. Helmut Brand, który współprzewodniczy Europejskiej Koalicji ds. Medycyny Personalizowanej (The European Alliance for Personalized Medicine). Uważa on, że Europa potrzebuje nowych ram prawnych oraz nowego modelu ekonomicznego, które pozwolą nie tylko na opracowanie nowych

leków, ale sprawią, że będą one dostępne dla pacjentów, którzy ich potrzebują, w każdym miejscu w Europie. Jego zdaniem, najważniejszym zadaniem dla Komisji Europejskiej i Parlamentu Europejskiego w najbliższych latach powinno być wspieranie stworzenia takiego klimatu prawnego, który spowodowałby lepszą dostępność nowych leków. Potrzebna jest integracja europejska w zakresie zdrowia i polityki zdrowotnej, czyli zmiana perspektywy „od polityk zdrowotnych w Europie do europejskiej polityki zdrowotnej”(4,5).

To wymaga dostosowywania systemów opieki zdrowotnej do wyzwań stawianych przez rozwój i finansowanie nowych technologii medycznych. Według prof. Branda droga, która prowadzi do zdrowszej Europy, zdecydowanie wiedzie przez medycynę personalizowaną. W tej innowacyjnej metodzie podejścia do pacjentów używa się informacji genetycznej do określenia, czy dany lek będzie skuteczny dla danego pacjenta. Pomaga ona lekarzowi w podjęciu właściwej decyzji o zastosowaniu optymalnego leczenia. Medycyna personalizowana ma także ogromne znaczenie dla rozwoju profilaktyki. Jednak pomimo wielkiego skoku w nauce w ostatnich latach, droga do medycyny personalizowanej jest jeszcze daleka. Wyzwania, przed którymi stoją pacjenci, systemy ochrony zdrowia i przemysł farmaceutyczny dotyczą problemów generowanych przez różne standardy opieki zdrowotnej w różnych krajach, różnej struktury cen i dostępności świadczeń. Profesor Brand twierdzi, że konieczne są radykalne rozwiązania na poziomie Unii Europejskiej jako całości, ponieważ żaden kraj europejski nie jest w stanie sprostać zadaniu samodzielnie, zwłaszcza przy założeniu wierności takim wartościom europejskim jak sprawiedliwość i solidarność. W Europie, z jej 500 milionami mieszkańców, nie można już dłużej opierać się na modelu „jednego rozwiązania dla wszystkich” (one-size-fits-all). Oczywiście nowe leki celowane wymagają drogich badań i opracowań, ale aktualny system zachęt i refundacji wymaga dość drastycznej przebudowy (6).

W Polsce prowadzimy dyskusję na temat niedoboru środków finansowych w obszarze służby zdrowia. Czy medycyna personalizowana nie wskazuje nam drogi ich efektywnego wydatkowania? Dobrze ujęła to Barbara Jaworska – Łuczak: „w przypadku decyzji na temat alokacji środków, końcowym wynikiem modelu jest zazwyczaj koszt zyskanego roku życia skorygowanego o jakość życia (QALY quality-adjusted life year wskaźnik liczby lat życia skorygowanej jego jakością). Diagnostyka i terapia medyczna mają dzisiaj charakter wysoce interdy-

scyplinarny. W tych dynamicznie rozwijających się badaniach, które mają także duże znaczenie gospodarcze, istotne jest właściwe wykorzystywanie modelowania komputerowego a także zaawansowanych metod analitycznych i analizy toksykologicznej, rozwoju nanofarmakologii oraz terapii celowanej. Obecnie zauważa się, iż dużym wsparciem terapii celowanej jest właśnie rozwój nanotechnologii.”

Takie ujęcie problemu jest bardzo trafne i wskazuje na konieczność systemowego wciągnięcia AOTMiT do analiz i wskazania opłacalności przyszłych procedur. Perspektywy wskazują, że w najbliższych 5 latach do sprzedaży zostanie wprowadzonych 225 nowych leków, a najliczniejszą grupę wśród nich będą stanowiły substancje stosowane w chorobach onkologicznych. Ponad 90 proc. nowych terapii nowotworowych będą stanowiły terapie celowane, z których jedna trzecia będzie wykorzystywała biomarkery w określaniu grup docelowych pacjentów onkologicznych. Nie możemy pozostawić wyzwania, które stawia przed nami rozwój nowych terapii bez rozwiązań systemowych.

Nie można zapomnieć, że rozwój medycyny personalizowanej może być efektywnym stymulatorem dynamicznego rozwoju polskich firm diagnostycznych, farmaceutycznych, informatycznych i innych, co jest ogromnie ważne z punktu widzenia rozwoju polskiej gospodarki.

W celu zwiększenia dostępności leczenia personalizowanego należy stworzyć w Polsce szeroką koalicję na wzór europejski. W skład takiej koalicji powinni wejść naukowcy, klinicyści, farmakoekonomiści, pacjenci, a także politycy o dalekosiężnym perspektywicznym sposobie myślenia. Wspólna praca takiego zespołu jest gwarancją sukcesu czyli zdecydowanie lepszego dostępu do nowoczesnego leczenia, co wiązałoby się z poprawą tak niechlubnych w naszym kraju wskaźników przeżywalności (np. w chorobach nowotworowych). Rozwój medycyny personalizowanej to zbiorowy wysiłek wielu specjalistów, ale kluczową rolę ma tu Ministerstwo Zdrowia, jako organizator służby zdrowia na terenie Polski i organ sprawujący nadzór nad NFZ.

W tym krótkim opracowaniu autorzy starali się zarówno zadawać pytania jak i udzielać dość wyczerpujących odpowiedzi. Odpowiedź na wszystkie pytania nie jest możliwa, ale trzeba próbować. Staraliśmy się przedstawić osobom zainteresowanym wieloaspektowość przedstawianego zagadnienia. Jeśli lektura tego opracowania wywoła u czytającego refleksję o kondycji polskiej służby

zdrowia i jednocześnie pobudzi do działania na rzecz rozwoju medycyny personalizowanej w Polsce to będzie oznaczać, że perspektywy rozwoju tej dziedziny medycyny są bardzo dobre.

Piśmiennictwo:

1. Kaliszan R., Długokęcka J. Biofarmaceutyki - podstawowe narzędzie nowoczesnej farmakoterapii. Biotechnologia. Monografia. 2009: 5.
2. Morga J. PAP - Nauka w Polsce; „Prof. Gaciong: Terapia personalizowana to większe bezpieczeństwo dla chorych i oszczędności dla państwa”; 6 lipca 2009.
3. Gaciong Z. Terapia personalizowana, to przyszłość medycyny. Rynek Zdrowia. 2 lipca 2009.
4. Brand H. Opinion – the votes are in. What next for EU health?, eureporter.co, June 4, 2014.
5. Brand H., Rosenkötter N., Clemens T., Michelsen K. Austerity policies in Europe – bad for health. BMJ. 2013 Jun 13; ss. 346: 3716.
6. Borrett G, Brand H. Public health ethical perspectives on the values of the European Commission's White Paper „Together for Health”. Cent Eur J Public Health. 2012 Jun;20(2): 95-100.

Noty biograficzne



DOROTA KALETA - dr hab. n. o zdrowiu, absolwentka Oddziału Zdrowia Publicznego Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi. Specjalistka w zakresie zdrowia publicznego. Jest kierownikiem Pracowni Epidemiologii i Profilaktyki Chorób Odytoniowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W latach 2008-2010 pracownik Światowej Organizacji Zdrowia. W 2011 roku ekspert w Departamencie Zdrowia Publicznego, Ministerstwa Zdrowia. Autor, współautor i redaktor naukowy wielu publikacji w tym ponad 70 artykułów naukowych opublikowanych w pełnej wersji i licznych raportów dla Biura Regionalnego Światowej Organizacji Zdrowia w Europie. Absolwentka menadżerskich studiów podyplomowych w zakresie zarządzania w ochronie zdrowia oraz studiów podyplomowych dla sektora B+R: „Menedżer Badań Naukowych i Prac Rozwojowych”, studiów w zakresie zarządzania projektami badawczymi i komercjalizacji ich wyników „Menedżer BioTechScience”. Jest stypendystą rządu Szwecji - Swedish Institute Management Program. Poza pracą naukową i dydaktyczną wspiera wiedzę ekspercką działania na rzecz ograniczania używania tytoniu, rozpoznania przewlekłych chorób zakaźnych i nierówności w zdrowiu prowadzone przez jednostki samorządu terytorialnego i organizacje pozarządowe w naszym kraju.



MARIA MAŁGORZATA SĄSIADEK - Profesor dr hab. Specjalista z zakresu: genetyki klinicznej, chorób wewnętrznych, laboratoryjnej genetyki medycznej oraz genetycznej diagnostyki laboratoryjnej. Kariera zawodowa profesor Marii Sasiadek jest związana z Akademią Medyczną we Wrocławiu. Tutaj studiowała medycynę, a po ukończeniu studiów podjęła pracę zawodową. Obecnie pełni funkcję Kierownika Katedry i Zakładu Genetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu. Profesor Maria M. Sasiadek zorganizowała we Wrocławiu i na terenie Dolnego

Śląska system opieki genetycznej (poradnictwo i badania genetyczne). Pod jej opieką tytuł naukowy doktora nauk medycznych z zakresu genetyki klinicznej do roku 2009 otrzymało 8 osób, a trzech lekarzy uzyskało tytuł specjalisty z zakresu genetyki klinicznej.

Tematyka jej pracy badawczej koncentruje się na zagadnieniach z zakresu mutagenezy, z zakresu genetycznych podstaw procesu transformacji nowotworowej oraz genetyki klinicznej. Wyniki badań były publikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, a prace kazuistyczne i poglądowe głównie w czasopismach o zasięgu krajowym. Jest autorką kilku rozdziałów w podręcznikach.

Prof. Maria M. Sasiadek odbyła liczne staże naukowe w zagranicznych Uniwersytetach. Prowadziła wykłady z zakresu genetyki klinicznej na Uniwersytecie w Tybindze, jako zaproszony profesor. Prof. M.M. Sasiadek była wykładowcą na licznych krajowych i międzynarodowych kongresach.

Przez 6 lat była ekspertem do spraw genetyki w programie Unii Europejskiej.

Brała aktywny udział w procesie wprowadzania polskich uczelni do europejskiego systemu szkół wyższych. Pełniła funkcję koordynatora uczelnianego Programów TEMPUS i ERASMUS w Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz była promotorem krajowym programu ERASMUS/SOKRATES.

Cykle artykułów podstawę do przyznania 3 krotnie nagrody Ministra Zdrowia, a raz nagrodę za osiągnięcia naukowe przyznawaną przez zagraniczne konsorcjum wydawnicze.

Prof. M. Sasiadek w ramach działalności społecznej założyła przed 10-ciu laty Koło Pomocy Dzieciom z Zespołem Downa.



MICHAŁ WITT – Prof. dr hab., biolog molekularny, lekarz genetyk. Profesor, kierownik Zakładu Genetyki Molekularnej i Klinicznej, Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu; w latach 1999-2015 zastępca dyrektora ds. naukowych Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. Redaktor działu Human Genetics „Journal of Applied Genetics” od 2001 r., członek rady redakcyjnej „Journal of Pediatric Pulmonology and Related Research”, „Hematologia”, członek Komitetu Patofizjologii i Genetyki PAN. Główne zainte-

resowania naukowe: genetyka molekularna chorób dziedzicznych dróg oddechowych (mukowiscydoza, zespół nieruchomych rzęsek), genetyki długowieczności, molekularne aspekty chorób hematologicznych i transplantacji szpiku, genetyka zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Zaan-gażowany w poradnictwa genetycznego, specjalista genetyki klinicznej oraz laboratoryjnej genetyki medycznej. Autor licznych prac naukowych, redaktor wydawnictw książkowych, m.in. „Molecular Aspects of Hematologic Malignancies” (Springer, 2012).

BŁAŻEJ MISAŁ – dr n. med. jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopień naukowy doktora uzyskał w 2015 roku. Jego zainteresowania obejmują neuropsychofarmakologię, farmakogenetykę oraz aspekty genetyczne i epigenetyczne zaburzeń psychicznych. W latach 2012 – 2015 był kierownikiem projektu Narodowego Centrum Nauki, dotyczącego farmakogenetyki zaburzeń metabolicznych w schizofrenii. Jest autorem kilkudziesięciu publikacji o zasięgu międzynarodowym. Za swoje osiągnięcia naukowe otrzymał wiele prestiżowych nagród. Dwukrotnie był laureatem stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. W 2015 roku otrzymał nagrodę Europejskiego Towarzystwa Neuropsychofarmakologii (ECNP) za wyróżniający dorobek naukowy.



AGNIESZKA PLUTA – dr med., jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi. Obecnie pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze i Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jest specjalistą chorób wewnętrznych i hematologii. Tytuł doktora nauk medycznych uzyskała w 2006 roku. W trakcie studiów doktoranckich odbyła roczny staż Szwedzkiego Instytutu Naukowego w Karolinska Institute w Sztokholmie.

Główne zainteresowania naukowe dotyczą biologii i leczenia ostrej białaczki szpikowej osób dorosłych. Jest autorem publikacji w czasopismach krajowych i zagranicznych. Ponadto jest współautorem książek: „Podstawy hematologii” oraz „Choroby współistniejące z ciążą”.

ARTUR KOWALIK – dr n. med., absolwent Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach. Tytuł magistra otrzymał na podstawie badań dotyczących polimorfizmu i biochemii białek histonowych. Doktorat obronił na podstawie badań dotyczących biologii molekularnej HER2+ raka piersi w Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie. Jest Twórcą i Kierownikiem Zakładu Diagnostyki Molekularnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. Zajmuje się diagnostyką molekularną chorób nowotworowych w aspekcie wykrywania predyspozycji dziedzicznych do rozwoju chorób nowotworowych, diagnostyki nowotworów, stratyfikacji pacjentów do terapii celowanych oraz monitorowania skuteczności leczenia. Zakład jako jeden z pierwszych w Polsce zadoptaował technikę sekwencjonowania następnej generacji (NGS) do diagnostyki chorób nowotworowych. Zainteresowania badawcze koncentrują się na poszukiwaniu za pomocą zaawansowanych technik biologii molekularnej oraz metod fizyko-chemicznych nowych markerów użytecznych w diagnostyce nowotworów. Prace badawcze realizowane w Zakładzie dotyczą również wykorzystania krążących komórek nowotworowych (CTC) oraz krążących kwasów nukleinowych jako materiału do diagnostyki nowotworów litych tzw. „biopsja płynów”. Zakład prowadzi również intensywną współpracę naukową krajową jak i zagraniczną (Narodowy Instytut Raka w Waszyngtonie).



BARBARA JAWORSKA-ŁUCZAK – mgr Jest absolwentką Akademii Medycznej im. Karola Marcinkiewicza w Poznaniu. Ukończyła także studia podyplomowe w Szkole Zdrowia Publicznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, podczas którego odbyła staż w „Harvard-Jagiellonian Consortium for Health” oraz MBA ze specjalizacją Zarządzanie Technologiami Medycznymi w Wyższej Szkole Przedsiębiorczości i Zarządzania im. L. Koźmińskiego w Warszawie.

W latach 1998-2005 pracowała w Zakładzie Polityki Zdrowotnej i Zarządzania Instytutu Zdrowia Publicznego WOZ CM-UJ w Krakowie i równocześnie w Małopolskiej Regionalnej Kasie Chorych. Następnie podjęła pracę w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, gdzie stworzyła i kierowała działem zajmującym się dopuszczeniem do obrotu produktów biobójczych.

W 2007r. podjęła pracę w Głównym Inspektoracie Sanitarnym i w 2008r. utworzyła EFSA Polish Focal Point – Polski Punkt Koordynacyjny Europejskiego Urzę-

du Bezpieczeństwa Żywności, którym kierowała do 2012r.. Podczas Prezydencji Rzeczypospolitej Polskiej w Radzie Unii Europejskiej uczestniczyła w pracach nad konkluzją „Zmniejszanie różnic zdrowotnych w UE poprzez zorganizowane działania na rzecz promowania zdrowego stylu życia” oraz przewodniczyła grupie roboczej ds. środków spożywczych w Radzie UE.

W lutym 2012r. została powołana przez Ministra Zdrowia na stanowisko Wiceprezesa w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Jest autorką i współautorką wielu artykułów, opracowań i analiz z zakresu szeroko pojętego zdrowia publicznego.



MARTA GADOMSKA-GOŁĄB – Mec., radca prawny, senior associate, szefowa praktyki Life Sciences w Kancelarii Wierzbowski Eversheds. Od ponad 10 lat zajmuje się bieżącym doradztwem prawnym w zakresie zagadnień regulacyjnych związanych z bezpieczeństwem produktu i ochrony zdrowia, a także w zakresie zwalczania nieuczciwej konkurencji oraz prawa własności intelektualnej. Świadczy kompleksową pomoc prawną krajowym i zagranicznym klientom w szczególności z branży farmaceutycznej, wyrobów medycznych i FMCG. Zajmuje się zagadnieniami

związanymi z badaniami klinicznymi, wytwarzaniem, znakowaniem, rejestracją oraz dystrybucją produktów a także nowymi technologiami w medycynie. Jej doświadczenie obejmuje doradztwo w zakresie reklamy i odpowiedzialności za produkt z uwzględnieniem reprezentowania klientów przed organami administracji i w postępowaniach sądowych. Zajmuje się zagadnieniami związanymi z finansowaniem świadczeń zdrowotnych, w tym refundacji i opracowywania strategii cenowej. Posiada doświadczenie w zakresie negocjowania z NFZ umów na udzielanie świadczeń zdrowotnych oraz postępowań przetargowych. Uczestniczy jako ekspert w konsultacjach społecznych dotyczących aktów prawnych z dziedziny life sciences oraz opiniowała projekty zmian legislacyjnych z zakresu refundacji i badań klinicznych współpracując z organizacjami branżowymi i środowiskiem akademickim. Ukończyła program Centrum Prawa Amerykańskiego UW i University of Florida Levin College of Law oraz Podyplomowe Studium

Własności Intelektualnej na UW. Jest wykładowcą studiów podyplomowych z zakresu badań klinicznych prowadzonych przez UJ.



GERARD KARP – adwokat, kieruje zespołami prawa ochrony prywatności i technologii informacyjno-komunikacyjnych oraz komunikacji elektronicznej. Specjalizuje się w prawie ochrony danych osobowych, nowych technologii, Internetu i komunikacji elektronicznej.

Jego doświadczenie w zakresie ochrony danych osobowych obejmuje m.in. doradztwo na rzecz największego w Polsce portalu pośrednictwa pracy, producenta smartfonów i telewizorów w obszarze SmartTV, a także opracowanie i wsparcie prawne przy wdrożeniu kilku największych programów lojalnościowych dla firm z sektora handlu detalicznego. Gerard uczestniczył również w szeregu globalnych projektów transferu danych osobowych poza Europejski Obszar Gospodarczy (opartych o standardowe klauzule umowne lub wiążące reguły korporacyjne) oraz w przygotowaniu i negocjacjach wielostronnych porozumień pomiędzy kilkudziesięcioma zakładami ubezpieczeń w zakresie wzajemnego przekazywania i wymiany informacji w sektorze ubezpieczeniowym.

Gerard posiada również doświadczenie w pracy dla sektorów telekomunikacyjnego, IT oraz mediów, m.in. w zakresie przygotowywania kompleksowych umów wdrożeniowych oraz utrzymaniowych, w tym w modelu cloud computing. Doradzał m.in. jednemu z międzynarodowych liderów aukcji internetowych w zakresie ochrony danych osobowych oraz komunikacji elektronicznej, a także jednej z największych sieci mediowych przy wdrożeniu telewizji internetowej. Regularnie reprezentuje klientów w postępowaniach sądowych oraz przed GIODO i Urzędem Komunikacji Elektronicznej.

Często występuje na konferencjach poświęconych problematyce ochrony informacji oraz danych osobowych. Jest także autorem wielu publikacji i opracowań w tym zakresie. Informator Chambers Europe 2013 rekomenduje go w obszarze ochrony danych osobowych. Jest laureatem konkursu profesjonalści Forbesa 2012.



ADAM FRONCZAK, doc. dr hab. nauk o zdrowiu

Wykształcenie:

Specjalizacja z zakresu zdrowia publicznego

Specjalizacja z farmakologii klinicznej

Specjalizacja z chorób wewnętrznych

Egzamin na członka Rad Nadzorczych Spółek Skarbu Państwa

Doświadczenie zawodowe:

Członek Komitetu Zdrowia Publicznego PAN, kierownik Zakładu Zdrowia Publicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w 2014 główny badacz w projekcie

firmy Amgen „Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Effect of Evolocumab on Cognitive Function in Patients with Clinically Evident Cardiovascular Diseases And Receiving Statin Background Lipid Lowering Therapy”. W 2012 koordynator merytoryczny Programu Strategicznego Profilaktyki i Leczenia Chorób Cywilizacyjnych – Strategmed NCBR. Był dyrektorem i ordynatorem oddziału chorób wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zgierzu, wieloletni pracownik Kliniki Hematologii, Zakładu Farmakologii Klinicznej (w tym w latach 2002-2005 Kanclerz) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W latach 2007-2011 Podsekretarz Stanu w Ministerstwie Zdrowia - nadzór nad Departamentem Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Departamentem Polityki Lekowej i Farmacji, Departamentem Zdrowia Publicznego i Departamentem Współpracy Międzynarodowej, przewodniczący Krajowej Rady ds. Narkomanii, koordynator zabezpieczenia medycznego Euro 2012 ze strony Ministerstwa Zdrowia, przewodniczący Zespołu ds. Prezydencji Polski w Radzie Unii Europejskiej – w zakresie kompetencji Ministra Zdrowia, współpraca z WHO, UNAIDS i innymi organizacjami. W latach 2003-2007 sekretarz Rady Nadzorczej Parku Naukowo-Technologicznego w Łodzi. Autor i współautor ponad 40 publikacji w czasopiśmie medycznych polskich i zagranicznych.