

Personalizovaná medicína a její (možné) postavení v kardiologii

Vladimír Palička

Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové

Interv Akut Kardiolog 2012; 11(1): 6–8

Úvod a obecné principy použití personalizované medicíny

Každá kvalitní medicína a péče o pacienta vždy vycházela z posouzení osobních dat – rodné anamnézy, osobní anamnézy, pečlivého vyšetření, posouzení komorbidit a všech fyzikálních i pomocných vyšetření a pak teprve stanovení diagnózy a následné terapie. Přesto se v poslední době začal houfně používat termín „personalizovaná medicína“ jako vyjádření toho, že každý pacient je velmi specifickým individuem a především jeho terapie musí být vybrána a nastavena velmi individuálně, přesně pro něj a tak, aby právě jemu plně vyhovovala a pomáhala a současně co nejméně škodila. Řada odborníků v medicíně tento paradox nepříznivě vnímá a poukazuje na to, že jde o módní vlnu, objevující objevené a v podstatě jen o matení pojmu a odborné i laické veřejnosti. Přesto však tento název nabyl celosvětově obrovského rozměru a ve všech odborných databázích se při zadání pojmu „personalizovaná medicína“ objeví tisíce a tisíce odkazů. Navíc jich stále přibývá, prozatím spíše geometrickou řadou (13). Všechny obecné základy personalizované medicíny lze přitom najít již v pracích Hippokrata či Paracelsa a lze je stručně charakterizovat jako „správná léčba pro správného pacienta ve správný čas“ (15).

Do jisté míry je možné, že boom pojmu personalizovaná medicína přineslo masové používání pojmu jiného, konkrétně pojmu Evidence Based Medicine (EBM), tedy medicína založená na důkazech. Ta vychází z obrovských, obvykle dvojité zaslepených studií, splňujících i ty nejnáročnější statistické požadavky, založených na tisících probandů a následně zpracovaných metaanalýzami. Závěry jsou statisticky nepochybnitelné a poskytují sumární, nejlepší data, vhodná k použití v celé populaci. Data vycházející ze studií „medicíny založené na důkazech“ jsou velmi cenná a brání bezhlavému použití neověřených postupů a technik, do jisté míry brání i možnému poškození pacienta použitím neverifikovaného postupu. Jsou pochopitelně velmi podporovaná medicínskými a finančními

managery a plátcí zdravotní péče s pocitem, že poskytují nejlepší záruku nejlepšímu známému a prokazatelně efektivnímu postupu – a tedy snad i finančně nejefektivnějšímu. Paradoxně to nemusí být v individuálních případech pravda – ani medicínská, ba ani ekonomická. Jak celá definice EBM totiž říká, tak poskytuje sumární, nejlepší data, vhodná k použití v celé populaci a k uvážlivému použití u každého individuálního, jedinečného pacienta. Je to pochopitelné – data pro EBM vznikají z výsledků vyšetření jednotlivců a teprve po statistickém zpracování se používají pro populační závěry. Zdánlivý rozpor mezi EBM a personalizovanou medicínou vzniká vlastně tím, že novější pokroky umožňují daleko přesněji identifikovat zdravotní stav jedince a to dokonce s možností predikce jak jeho zdravotních rizik, tak odhadu rozvoje případné choroby a (to prozatím asi nejvíce) s odhadem jeho individuální reakce na potřebnou léčbu a její výběr. Tyto poznatky přinesla především genomika, brzy následované proteomikou, metabolomikou, interaktomikou a dalšími a dalšími „omikami“, které podrobněji a podrobněji identifikují procesy v organizmu daného jedince. Právě obrovský rozvoj těchto technik vedl k rozvoji pojmu personalizovaná medicína (PM) a její širší a širší aplikaci.

Sama definice pojmu PM je nejasná a poněkud setřelá – můžeme najít definice typu:

- aplikace genomických dat do lepšího medicínského postupu
- aplikace interakce genomických a proteomických dat do lepšího medicínského postupu
- prostředek pro objevování a klinické testování nových postupů a léků
- zjišťování predispozice pacienta ke konkrétní chorobě
- volba optimální terapie pro daného jedince s využitím znalosti jeho genetických podkladů

a mnohé jiné, včetně takových, které shrnují vše výše uvedené. V každém případě je cílem kvalitní – a nejen personalizované medicíny zajistit:

- časnou detekci choroby, včetně posouzení individuálního rizika jejího vzniku, cílené prevence a cíleného sledování
- individualizovanou diagnostiku
- cílenou, „na míru šitou“ terapii
- z individuálních podkladů vycházející sledování odpovědi na terapii

Velkou podporu zažívá PM především v USA, kde již v roce 2007 tehdejší senátor Barack Obama prosadil senátní akt S.976 „Genomics and Personalized Medicine Act of 2007“ a kde následně FDA začala data z objevů personalizované medicíny zavádět do praxe, přinejmenším svými doporučeními či apelací na farmaceutické firmy, aby ověřené údaje PM uváděly v příbalových letáčích některých léků a terapeutických postupů (včetně např. doporučení testovat rychlost metabolismu kodeinu před podáním analgetik, obsahujících kodein kojícím ženám. I National Institute of Health (NIH) uvolnil v loňském roce více než 160 milionů USD na rozšíření tzv. Pharmacogenomics Research Network, což je databáze, sledující genové variace ovlivňující reakci pacienta na léčbu tumorů, kardiovaskulárních chorob, astmatu a nikotinové závislosti a další prostředky pro aplikaci PM v léčbě bipolárních chorob či revmatoidní artritidy. U nás stále nemá personalizovaná medicína dostatečnou podporu a nepochybně bude potřeba daleko větších možností kontrolních a jasně definovaných přínosů, než překoná počáteční nedůvěru. V současné době je u nás nejvíce používána (a to už dlouhodobě) v léčbě pacientek s nádory prsu, ve smyslu vyšetření estrogenových receptorů či dnes spíše HER2neu před potenciálním nasazením léčby Herceptinem, vyšetření některých genových podkladů při zjišťování rizika vzniku tromboembolické nemoci (Leidenská mutace). V rámci tzv. prediktivní diagnostiky jsou dnes povinně vyšetřováni všichni pacienti s ca kolorekta před nasazením biologické léčby na přítomnost či nepřítomnost mutace K-Ras genu a bez tohoto vyšetření není možné léčbu zahájit – bylo by to nejen plýtvání finančními prostředky pro ty, kteří

na léčbu nebudou pravděpodobně reagovat, ale především ztráta času pro využití jiné, pro toho konkrétního pacienta, účelnější léčby.

Personalizovaná medicína v kardiologii

V kardiologii mají postupy personalizované medicíny mnoho možných aplikací, většina jich však prozatím nepronikla do běžného medicínského povědomí a ani příliš mnoho do konkrétních klinických využití. Na několika příkladech je možno ukázat jejich přímý medicínský dopad. Schematicky je možno naznačit několik aplikačních oblastí.

Posouzení rizika vzniku choroby

V roce 2010 publikoval Anderson, a kol. (2) výsledky velké studie, založené na vyšetření 1 947 pacientů s prematurní CAD v srovnání s vyšetřením 1 036 kontrolních osob. V rámci této „The Intermountain Healthcare’s Coronary Genetics Study“ definovali pět SNP (single nucleotide polymorphism), které mají vysokou prediktivní hodnotu při posouzení rizika vzniku CAD (OR 2,03). Připomeneme-li nejčastěji používané metody takových analýz, pak mezi ně jistě patří:

- sledování výskytu SNP: obvykle se posuzovaly pouze takové, které mají výskyt v populaci větší než 1 %; i těch je asi 10–15 milionů v lidském genomu, přičemž hlavních, odpovědných za 90 % odchylek je asi jeden milion
- epigenetické metody, sledující změny, které jsou způsobeny například metylací CPG ostrůvků (9)
- sledování miRNA a jejich vazby k chorobě či její predikci (viz dále)
- GWAS – genome-wide association studies, sledujících skladbu (pokud možno celého) genomu a asociace změn s konkrétní chorobou; i když tyto metody přinášely po uplynulých 40 let spíše zklamání, nyní s nástupem nových a především rychlejších a výkonnějších technologií nepochybně zažijí renesanci
- farmakogenomika, sledující genetické podklady pro metabolismus konkrétního léku a jeho další osud v organismu; prozatím nejvíce aplikovaná oblast

Ve zmíněné Andersonově studii se právě sledováním SNP podařilo výrazně zvýšit prediktivní hodnotu a zlepšit diskriminační sílu vyšetření. Sledování pěti SNP predikuje vzestup rizika vzniku choroby o 24 % na alelu, v sumě pak (nejvyšší kvartil) rozlišuje osoby s rizikem vzniku CAD s ví-

ce než dvojnásobnou pravděpodobností proti zdravým osobám bez detekovatelného rizika.

Značná pozornost je věnována rovněž možnostem detekovat rizikovou populaci pro vznik hypertenzní choroby. Jednou z možností je kupříkladu sledování polymorfismů v genu pro syntézu aldosteronu (CYP11B2). Především výskyt alely Ic (oproti normální variantě Iw) je u pacientů s hypertenzí signifikantně vyšší (35 % proti 27 %) a výskyt homozygotního genotypu Ic/Ic je u hypertenze výrazně častější než u zdravých (13 % versus 7 %). Autoři (12) pochopitelně uzavírají, že jde o rizikový haplotyp.

Nemusí jít ale jen o přímou vazbu mezi genetickou změnou a vznikem kardiovaskulárního poškození. Některé geny jsou signifikantně spojeny s rizikem metabolického syndromu a následným dopadem na kardiovaskulární aparát. Hubáček, a kol. (8) takto prokázali vazbu mezi FTO genem (fat mass and obesity related gene), který je významným prediktorem zvýšeného BMI a rizikem vzniku akutního koronárního syndromu. Především varianta rs17817449, která je častější u zdravých i nemocných s vyšším BMI se výrazně častěji vyskytovala u osob s ACS oproti kontrolám (genotyp GG ve 21,4 % u nemocných vs 15,9 % u osob bez ACS) a vazba mezi tímto genotypem a rizikem ACS je velmi pravděpodobná.

Příkladem propojení nových patofyziologických poznatků s aplikací PM je studie, věnovaná přítomnosti varianty GRK5 (G-protein-coupled receptor kinase), konkrétně varianty Leu41. U pacientů se srdečním selháním vede bludný kruh k dysfunkci beta-adrenergních receptorů, která se dá přerušit jejich bloádou. Zvýšená aktivita GRK přirozenou cestou mimikuje efekt takové bloády. Osobám s touto genovou variantou tedy není nutné ani vhodné podávat blokátory beta-adrenergních receptorů a je možné se tak vyvarovat potenciálním nebezpečným vedlejším účinkům léčby (14). Ne zcela jednoznačné nálezy jsou v otázce vazby této alely a „odolnosti“ pacienta proti katecholaminové kardiomyopatii.

Velmi zajímavé je sledování vazby mezi genetickými variantami genů pro matrix-metaloproteinázy (MMP) a tloušťkou intimy koronárních arterií, akumulací extracelulární matrice v cévní stěně a potenciální nestabilitou aterosklerotického plátu. Sledovány jsou především MMP3 a MMP2 (6, 10), výsledky však nejsou dosud průkazné.

Indikátory rozsahu poškození myokardu

V této oblasti sehrávají překvapivě zajímavou roli tzv. mikroRNA. Jde o malé RNA s 21–25 nukleotidy, které mají v organismu různé tkáňové loka-

lizace a různé účinky. V současnosti je blíže známo asi 500 miRNA v lidském organismu, většina se páruje s geny, které kontrolují produkci proteinů a obvykle jejich expresi snižují. V pokusech na zvířatech byl prokázán výskyt miRNA-208 v myokardu (výhradně v této tkáni) a následně zvýšená hladina miRNA-208 v plazmě po vzniku akutního infarktu myokardu. U člověka sehrává takovou roli miRNA-499, produkovaná výhradně v myokardu. Adachi, a kol. (1) našli zvýšenou koncentraci v plazmě u všech sledovaných osob s akutním koronárním syndromem (n = 14), nezjistili detekovatelnou plazmatickou hladinu u kontrol ani u osob s městnavým srdečním selháním NYHA II-III (n = 15). Předběžně předpokládají, že plazmatická hladina vrcholí v 6.–12. hodině po příhodě; našli jasnou korelaci s plazmatickou křivkou aktivity CK. Obdobné nálezy vysoké korelace mezi plazmatickým vzestupem koncentrace miRNA-499 po akutním myokardiálním poškození a hodnotami troponinu T a aktivitou CK našli i jiní (4). Vzestup hodnot miRNA-499 byl až stonásobný, vzestup koncentrace miRNA-208b dokonce daleko vyšší.

Predikce účinku léku

Tato oblast je prozatím nepochybně prozkoumána nejvíce a má nejobsáhlejší literární data. Již zmíněná doporučení FDA směřovala především do této oblasti, konkrétně k doporučením sledovat genetické varianty, které ovlivňují efekt antikoagulancií. Sledováním genetických variant enzymových regulátorů CYP2C9 a VKORC1 je možné nejen přesněji a daleko dříve „nastavit“ potřebnou a optimální dávku warfarinových antikoagulancií, ale i omezit vedlejší nepříznivé účinky. Ukazuje se, že účelné využití genetického testování v této oblasti může snížit i počet hospitalizací pro nežádoucí účinky léčby o 30–40 % (17). Situace s terapií clopidogrelem je poněkud složitější, přesto je však známo, že nosiči alely CYP2C19*2 mají o více než 30 % nižší efekt léčby (koncentraci účinného metabolitu) a tedy až o 50 % vyšší riziko vzniku AMI či mozkové příhody a trojnásobné riziko vzniku trombózy stentu (11). Velké studie se věnovaly i farmakogenomice a farmakogenetice ACE inhibitorů. Nelze neuvést výsledky studií PERGENE a EUROPE, zaměřených na efekt podávání perindoprilu. Ve velkých studiích (8 907 osob) našli dva významné SNP (rs275651 a rs5182) v AGTR1 genu, kódujícím receptor pro AGT II a další SNP (rs12050217) v BDKRB1 genu, kódujícím bradykininový receptor B1, pomocí kterých lze identifikovat osoby, které budou nejvíce profitovat z léčby perindoprilem (3). Zdá se, že klinická potřeba takového testování je velmi blízká (5).

Dlouho diskutovaná je také resistance na kyselinu acetylosalicylovou (aspirin) a její včasná detekce. Literární údaje se obrovsky liší v četnosti takové resistance (5–60% pacientů), což je způsobeno především nejednotností parametrů, které zvolíme pro její definici. Nezodpovězenou otázkou přitom téměř vždy zůstává non-compliance pacientů, která může být značná i v kvalitních studiích. Nejčastěji uváděnými možnými důvody aspirinové resistance přitom mohou být:

- polymorfismus P1A destičkového membránového glykoproteinu IIIa genu (osoby s P1A2 alelou, zvláště homozygoti jsou rezistentní na aspirin)
- polymorfismus genu pro COX-1 nebo nadměrná exprese mRNA genu pro COX-2, především v trombocytech a endoteliích
- polymorfismus destičkového glykoproteinu Ia/IIa

a jistě mnohé další (7). Důsledky jistě mohou být vážné, je však třeba pečlivých a dobře designovaných studií.

Vedlejší účinky některých „jiných“ léků

Statiny, extrémně často používané v léčbě hyperlipoproteinémií, především hypercholesterolémie, mohou mít i antiarytmický efekt, pravděpodobně stimulací parasympatiku. Tento efekt má pouze pravastatin, a to zvýšením exprese molekulární komponenty parasympatické signální dráhy v myokardu (G ai2); simvastatin takový efekt nemá (16).

Inhibitory COX-2 (selektivní cyklooxygenázy 2) mají asi u 15% osob nežádoucí vedlejší efekt na myokard a zvyšují trombotické riziko. Podařilo se identifikovat 9 SNP v celkem 6 genech; především polymorfismus v PTGS1 a genu pro CRP, což by mohlo přispět k časté detekci rizikových osob.

Perspektivy využití dat personalizované medicíny v kardiologii

Přes mnohé uvedené (a ještě více neuvedených) příkladů potenciálního přínosu personalizované medicíny je její využití prozatím menší

než nízké. Důvody jsou mnohé. Patří mezi ně nepochybně skutečnost, že studie PM jsou prozatím „poměrně mladé“ a budou vyžadovat dalších ověření. Závažnou skutečností je nepochybně to, že v jejich případě hraje roli ještě mnoho dalších faktorů. Personalizovanou medicínu nelze zjednodušit na rovnici gen = choroba či příznak. Skutečnost je neskonale složitější, je třeba mimo genotyp sledovat fenotyp, vlivy komorbidit a komedikací. Malý klinický zájem může být mimo jiné způsoben právě tím, že PM nemá jednoduché interpretace a mnohdy chybí jednoduchá a jasná odpověď na jednoduchou otázku; to je ale vlastní celé dobré medicíně. Farmakogenetickým studiím a aplikacím personalizované medicíny prozatím často chybí výraznější podpora průmyslu, vadí poměrně vyšší cena vyšetření. Nepochybně nám všem chybí dokonalejší edukace, počínajíc pregraduální výchovou a zařazením problematiky personalizované medicíny do výchovy postgraduální a specializační.

Nezanedbatelnou roli musí hrát i pečlivě ošetřovaný a podporovaný etický přístup. Rozvoj PM nesmí vzbuzovat předčasné a falešné naděje a nesmí být zneužit ke komerčním účelům a produkci dat bez řádné a kvalifikované interpretace a možnosti jejich konkrétního využití.

Práce byla podpořena

Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, Nishimura K, Hirokawa G, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. Plasma MicroRNA as a Biomarker of Acute Myocardial Infarction. Clin.Chem. 2010; 56/7: 1183–1185.
2. Anderson JL, Horne BD, Camp NJ, Muhlestein JB, Hopkins PN, Cannon-Albright LA, Mowers ChP, Park JJ, Clarke JL, Nicholas ZP, McKinney JT, Carlquist JF. Joint effects of common genetic variants from multiple genes and pathways on the risk of premature coronary artery disease. Amer.Heart J. 2010; 160/2: 250–256.
3. Brugst JJ, Boersma E, Simoons ML. Tailored therapy of ACE inhibitors in stable coronary artery disease: pharmacogenetic profiling of treatment benefit. Pharmacogenomics 2010; 11/8: 1115–1126.
4. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, Wagner DR, Staessen JA, Heymans S, Schroen B. Cir-

culating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 Reflect Myocardial Damage in Cardiovascular Disease. Circ.Cardiovasc.Genet. 2010; 3/6: 499–506.

5. de Denus S. Pharmacogenomic testing for angiotensin-converting enzyme inhibitors: getting ready for prime time. Pharmacogenomics 2010; 11/10: 1345–1348.

6. Fiotti N, Xiong W, Giansante C. MMP-2 genetic variant and plaque features of instability. Atherosclerosis 2010; 210/1: 43–44.

7. Gasparyan AY, Watson T, Lip GYH. The Role of Aspirin in Cardiovascular Prevention. J.Amer.Coll.Cardiol. 2008; 51/19: 1829–1843.

8. Hubacek JA, Staněk V, Gebauerová M, Pipilčincová A, Dlouhá D, Poledný R, Aschermann M, Skalická H, Matoušková J, Kruger A, Pěnička M, Hrabáková H, Veselka J, Hájek P, Lánská V, Adámková V, Piňha J. A FTO variant and risk of acute coronary syndrome. Clin. Chim. Acta 2010; 411/15–16: 1069–1072.

9. Chmelařová M, Palička V. Hypermetylace DNA u ovariálního karcinomu. Klin. Biochem. Metab. 2010; 18/4: 214–218.

10. Koch W, de Waha A, Hoppmann P, Schömig A, Kastrati A. Haplotypes and 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase-3 gene in coronary disease: Case-control study and meta-analysis. Atherosclerosis 2010; 208/1: 171–176.

11. Mega JL, Simon T, Collet J-P, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon ChP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, et al. Reduced-Function of CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI. JAMA 2010; 304/16: 1821–1830.

12. Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T, Goyal AK, Gupta M, Tyagi S, Jain SK, Pasha MAQ. CYP11B2 gene haplotypes independently and in concurrence with aldosterone and aldosterone to renin ratio increase the risk of hypertension. Clin.Biochem. 2010; 136/1–2: 136–141.

13. Palička V. Personalizovaná medicína – realita, mýtus, fikce? Čas. Lék. Česk. 2010; 149/10: 460–461.

14. Raake PW, Koch WJ, Most P. Polymorphisms present in G-protein-coupled receptor kinases and their effect on beta-blocker treatment. Pharmacogenomics 2011; 12/3: 295–297

15. Steele FR. Personalized medicine: something old, something new. Person. Med. 2009; 6/1: 1–5.

16. Welzig CM, Park H-J, Naggar J, Confalone D, Rhofiry J, Shea J, Karas RH, Estes NAM, Galper JB. Differential Effects of Statins (Pravastatin or Simvastatin) on Ventricular Ectopic Complexes: G ai2, a Possible Molecular Marker for Ventricular Irritability. Amer. J. Cardiol. 2010; 105/8: 1112–1117.

17. Winkelmann BR, Herrington D. Pharmacogenomics – 10 years of progress: a cardiovascular perspective. Pharmacogenomics 2010; 11/5: 613–616.

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

palicka@lfhk.cuni.cz
