

## MEDICINA PERSONALIZATĂ – MEDICINA VIITORULUI

*Membriu corespondent al AȘM  
Victor GHICAVÎ  
Dr. Lucia ȚURCAN  
Dr. Lilia PODGURSCHI  
USMF „Nicolae Testemițanu”*

### PERSONALIZED MEDICINES – FUTURE MEDICINE

**Summary:** Personalised medicines has become increasingly important in the future of healthcare. Promises have been made of essential reductions in healthcare expenditure alongside improvements in the efficacy and safety of treatment that will be tailored to the specific needs of each individual. As a critical first step in the development of personalised medicine, traditional disease classifications will need to be reevaluated, diagnosis will increasingly focus on integrating information from multiple sources, not only genomics and other omics technologies, but also environmental and life-style data. Personalised medicines for our citizen – toward more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of diseases.

**Keywords:** Personalised medicines, genomics technologies, biomarkers, focused treatment.

**Rezumat:** La nivel internațional, medicina personalizată devine pe an ce trece un element tot mai important al sistemului de sănătate. Reducerea cheltuielilor în paralel cu sporirea eficacității și accentuarea caracterului inofensiv al terapiei medicamentoase sunt ajustate la nevoile și cerințele fiecărui pacient în parte. Este de reținut și faptul că nu doar tehnologiile genomice sau alte omics-uri sunt esențiale, dar și factorii ecologici și stilul de viață sunt o parte integrantă a medicinei personalizate.

Astfel, pornind de la metodologia medicinei personalizate, se propun noi abordări în ceea ce privește clasificarea, etiopatogenia, diagnosticarea, tratamentul și prevenirea bolilor, în temeiul datelor biologice, etnice și ale mediului ambiant pentru fiecare pacient în parte. Medicina personalizată reprezintă o prioritate a sectorului sanitar: elaborarea și administrarea medicamentului corect pentru ținta corectă, la pacientul potrivit în doza corespunzătoare, destinat pentru diagnosticare, tratament sau profilaxie.

**Cuvinte-cheie:** medicina personalizată, tehnologii genomice, biomarkeri, tratament focusat.

Pe parcursul ultimelor decenii, tratamentul pentru o serie întreagă de patologii consemnează o trecere de la abordări generale la strategii mai personalizate. Drept rezultat, pacienților li se poate prescrie cel mai bun medicament în funcție de configurația lor genetică sau de subcategoria specifică a bolii de care suferă. Astfel, medicul are posibilitatea de a selecta cu mai mare precizie medicamentul și doza adecvată, diminuând riscul producerii efectelor secundare grave la anumite categorii de pacienți. Altfel spus, până și în mijlocul pacienților care suferă aparent de aceeași maladie, cu aceleași simptome, tratamentul urmează a fi individualizat în baza unor teste genetice predictive sau de prognoză. În cele din urmă, testele respective ar putea să se extindă până la determinarea secvenței de ADN, de exemplu, în celulele canceroase ale unui pacient concret. Această nouă abordare se numește *medicina personalizată – medicina viitorului*, după cum o numesc specialiștii, și se bazează pe teste genetice în vederea stabilirii celui mai bun tratament pentru un bolnav concret sau metoda de prevenție ideală în cazul în care pacientul are predispoziție pentru o anumită maladie [3,11,18].

Sectorul sanitar a înregistrat progrese extraordinare în ultimele decenii, însă mereu este loc de mai bine: la nivel global, 90% dintre medicamentele folosite acum sunt eficiente la aproximativ 40% dintre pacienți, iar 5%-7% din totalul internărilor în spital sunt cauzate de reacții medicamentoase adverse, în timp ce o cincime dintre decese survin în urma efectelor adverse ale farmacoterapiei [3,6]. Deși termenul *medicina personalizată* a apărut cu vreo zece ani în urmă, la noi acesta este tratat foarte îngust chiar și de specialiștii din lumea medicală. Fenomenul este centrat pe mesajul „vindecă bolnavul, nu boala” [3,11], după cum afirma încă în secolul al XVIII-lea M. Ia. Mudrov: „Fiecare bolnav, conform deosebirilor sale constituționale, necesită un tratament deosebit. Boala este una și aceeași. De tratat trebuie nu boala, ci bolnavul.”

De menționat că *medicina personalizată* deseori este asociată cu noțiunea de *farmacogenetică*, care vizează răspunsul genetic la medicație și a apărut ca rezultat al variației la nivelul genelor ce codifică metabolismul medicamentelor (farmacocinetica) sau al receptorilor (farmacodinamica). Aceste teste clasifică pacienții în cei cu risc sporit la reacții adverse și cei ce răspund diferențiat la medicamente [14].

Totodată, ținem să subliniem faptul că noțiunea de *medicina personalizată* este mult mai vastă și include, mai întâi de toate, stabilirea unui diagnostic cu un înalt grad de precizie, tratament individuali-

zat, precum și măsuri de profilaxie a maladiei sau a complicațiilor cauzate de boală sau de tratamentele aplicate, bazate pe particularitățile individuale ale pacientului. Acestea din urmă pot fi determinate folosind tehnologii molecular-genetice moderne: testarea genetică, biomarkerii și altele [18]. Astfel, medicina personalizată permite a spori eficacitatea și inofensivitatea tratamentului pacienților cu diferite afecțiuni.

La nivel internațional, medicina personalizată devine pe an ce trece un element indispensabil al sectorului sanitar, ceea ce contribuie la reducerea cheltuielilor concomitent cu sporirea eficacității și a caracterului inofensiv al terapiei medicamentoase, toate acestea fiind ajustate la nevoile și cerințele pacientului. Warfarina, de exemplu, administrată în baza testării farmacogenetice, permite economisirea a cca 5000 \$ la 100 de pacienți tratați anual [14].

Actualmente, elementele medicinei personalizate sunt pe larg aplicate în oncologie, cardiologie, patologiiile rar întâlnite. Însă odată cu experiența acumulată, aceste elemente urmează să fie extrapolate și în celelalte domenii medicale: gastrologie, endocrinologie, pulmonologie etc.

Terapia medicamentoasă personalizată folosește indicatori biologici, așa-numiții *biomarkeri*, cum ar fi secvențe de ADN, sau receptori de substanțe chimice, a căror prezență ori absență indică modul în care pacienții ar trebui tratați, dar și probabilitatea unor efecte dorite sau nedorite ale tratamentului. Este de menționat că nu doar tehnologiile genomice sau alte omics-uri sunt esențiale, ci și factorii ecologici și stilul de viață sunt parte integrantă a medicinei personalizate.

Astfel, se propun noi abordări în ceea ce privește clasificarea, etiopatogenia, diagnosticarea, tratamentul și prevenirea maladiilor reieșind din informațiile biologice, etnice și ale mediului ambiant pentru fiecare individ în parte. În același timp, medicina viitorului poate fi definită ca P4: Predictibilă, Preventivă, Personalizată și Participativă. Conceptul medicinei P4 exprimă abordarea individualizată a problemelor din sistemul ocrotirii sănătății [9,15,20].

Conceptul nu e nou: se știe, de exemplu, de câteva decenii că oamenii care au o deficiență genetică a unei enzime denumite G-6-FDG (glucozo-6-fosfatdehidrogenaza) pot ajunge foarte rapid la forme grave de anemie dacă se expun anumitor substanțe medicamentoase (spre exemplu: primachina, clorochina, dapsonul, sulfacilul sodic, nitrofurantoina, acidul acetilsalicilic, acidul nalidixic, cloralfenicolul și altele). Incidența acestei enzimopatii constituie 1-15 %, la europeni fiind mai mică [1,2].

De asemenea, grupurile etnice și indivizii dife-

ră foarte mult sub aspectul capacității de epurare a medicamentelor în urma diferențelor în activitatea enzimelor care metabolizează sau scindează substanțele chimice. Acest factor contează, întrucât cei cu metabolism lent, denumiți *metabolizatori lenți*, sunt purtători de mutații ale genelor care determină inhibarea sintezei sau sinteza unei enzime ineficiente ce participă la metabolismul preparatelor medicamentoase. În acest caz medicamentul va rămâne în circuit mai mult timp, efectul terapeutic va fi mai intens, efectele adverse mai pronunțate, fapt ce impune necesitatea micșorării dozei. *Metabolizatorii rapizi* sau *superactivi* sunt persoane la care activitatea enzimelor este mai mare ca de obicei și, prin urmare, contribuie la sporirea metabolizării și eliminării medicamentului, respectiv – la micșorarea sau lipsa efectului față de preparat. Acestora medicamentul urmează să li se administreze în doze mai mari ca cele terapeutice medii [1].

Astfel, cunoscând toate aceste particularități, am putea evita, la primii, riscul unei supradozări cu apariția efectelor adverse și a complicațiilor, iar la cei din urmă am preveni administrarea unor cantități insuficiente pentru un tratament reușit. Biomarkerii de prognoză au început să facă o mare diferență și în terapiile oncologice.

O expresie relevantă a medicinei personalizate constituie testele genomice concepute pentru a ghida alegerea terapeutică a pacienților oncologici. Un exemplu este testarea HER-2 (factorul de creștere epidermic uman) folosit în selecția pacienților cu neoplasm de sân ce ar putea beneficia de tratamentul cu trastuzumab (Herceptin). Rezultatele bazate pe dovezi clinice arată că pacientele ce prezintă supraexpresia de HER-2 răspund la Herceptin. Acesta s-a dovedit o opțiune terapeutică importantă atât ca adjuvant, cât și pentru tratamentul metastazelor [17].

Mutațiile genelor BRCA 1 și BRCA 2 duc la creșterea riscului de cancer de sân și de ovar. Testarea pentru mutațiile date oferă pacientelor posibilitatea de a afla despre riscul dezvoltării acestui tip de cancer și despre măsurile de prevenție necesare [1,7].

În cancerul de sân, eficiența terapiilor hormonale poate fi evaluată utilizând receptorul estrogenic (ER) și receptorul pentru progesteron (PR). Absența ER indică un răspuns bun la chimioterapie [3]. În neoplasmul de sân s-au dezvoltat următoarele tehnici noi: Amsterdam signature (MammaPrint – Agendia, Olanda, 70 de gene) și Recurrence Score (Oncotype – Genomic Health, SUA, 21 de gene), în prezent aprobate de Agenția de reglementare în domeniul Alimentelor și Medicamentelor (Food and Drug Administration – FDA), SUA. [16]. În

cazul pacienților cu ganglioni limfatici neinvadați, tumori pozitive pentru receptori de estrogen (ER+), aflate în tratament cu Tamoxifen, s-a dezvoltat o nouă tehnică genomică, numită Oncotype DX. Prin această tehnică se măsoară, prin reverstranscriere PCR multiplex, expresia a 21 de gene, precum și se calculează riscul de recurență folosind un algoritm matematic [16].

În studiile clinice NSABO-B20 și NSABP-B14, grupele de pacienți tratați cu Tamoxifen, cu risc mic, intermediar și crescut, au fost asociate cu o rată de recurență de  $\leq 10$ , 10–30%, respectiv  $> 30\%$  [4,6]. Pacienții cu un scor de recurență scăzut, deci cu un prognostic bun, vor evita riscurile asociate terapiei adiționale, care nu mai este necesară, iar costurile sistemului de sănătate vor fi scăzute prin eliminarea tratamentului adițional [7,14].

Societatea Americană de Oncologie Clinică a inclus testul Oncotype DX în ghidurile terapeutice pentru cancerul de sân [8]. În terapia cancerului colorectal medicamente precum Erbitux și Vectibix funcționează doar în tumori care conțin exclusiv versiunea normală a unei gene denumite KRAS. Dacă există mutații ale KRAS, medicamentele sunt ineficiente. Asemenea mutații explică aproximativ 30-40% din cazurile în care pacienții nu răspund la tratament, iar o altă genă, denumită BRAF, mai explică alte 12%. Astfel, testarea mutațiilor pentru KRAS determină care pacienți pot beneficia de terapiei cu anticorpi monoclonali ce inhibă receptorii pentru factorul de creștere apidermal, inhibând competitiv legarea ligandului de receptor [4,5,12].

Chiar dacă anticorpii anti-EGFR sunt disponibili comercial pentru tratamentul formelor avansate de cancer colorectal de peste 5 ani, descoperirea mutației KRAS, ca predictor al rezistenței primare la aceste medicamente, a fost raportată relativ recent într-un studiu retrospectiv [12].

Se impune astfel determinarea statusului KRAS înainte de începerea tratamentului cu anticorpi monoclonali. Pacienții provenind din familii cu un istoric de cancer de colon pot efectua teste pentru gene ca MLH1 și MSH2 ce pot identifica indivizi cu un risc mai mare de 60% de a dezvolta cancer de colon. Efectuarea precoce a colonoscopiilor la acești indivizi poate permite diagnosticul precoce al cancerului de colon [19].

Tot în cazul pacienților cu neoplasm de colon există studii ce analizează răspunsul acestora la tratamentul cu irinotecan. Irinotecanul are ca efecte adverse neutropenia și diareea severă. Pacienții ce exprimă gena UGT1A1 au un risc crescut pentru apariția reacțiilor adverse, în timp ce pacienții care

prezintă varianta *wild type* a acestei gene aproape că nu au acest risc [10].

Cunoscând informațiile esențiale despre genele unui pacient, numărul persoanelor supuse unor tratamente inutile, însoțite de efecte secundare și costuri considerabile, ar putea fi redus semnificativ. Eficientizarea și reducerea efectelor secundare ale terapiei medicamentoase constituie, fără îndoială, un mare succes pentru medici și un avantaj incontestabil pentru pacienți.

Totodată, medicina personalizată rămâne un avantaj și pentru companiile farmaceutice. Astfel, un avantaj pentru producătorii de medicamente este că biomarkerii le vor permite să desfășoare studii clinice focusate pe un număr limitat de pacienți. În orice tip de experiment, un principiu fundamental este că credibilitatea rezultatelor studiului crește proporțional cu numărul subiecților sau repetărilor. Excepție este cazul în care efectele intervenției sunt profunde, iar studiile pe un număr limitat de subiecți nu prezintă date statistic semnificative.

Aici biomarkerii schimbă lucrurile. Ei pot ajuta producătorii să conceapă studii clinice care vor demonstra eficacitatea și siguranța unui medicament pentru o anumită categorie de pacienți. Astfel, atunci când medicamentele ajung să fie aprobate pe baza folosirii biomarkerilor, indicațiile terapeutice aprobate ar putea deveni mai restrictive – se va reduce, cu alte cuvinte, grupul de pacienți pentru care este destinat medicamentul. Un medicament aprobat generic pentru artrita cauzată de diverse procese declanșate în urma unor afecțiuni diferite, de exemplu, poate fi prescris la o scară mai largă decât unul aprobat pentru tratamentul exclusiv al artritei ce însoțește psoriazisul sau guta. În realitate, situația e mai complexă. Evaluarea siguranței nu merge deseori în tandem cu cea a eficacității. Astfel, deși studiile clinice de mai mică anvergură și mai bine delimitate pot oferi dovezi clare privind eficacitatea medicamentului, pentru a demonstra siguranța medicamentului sunt necesare deseori studii mult mai ample.

Colaborarea pe scară largă este esențială, având în vedere faptul că medicina personalizată depinde de implicarea unui număr fără precedent de părți interesate. Pentru că presupune analizarea informațiilor biologice individuale obținute de la pacienți cu ajutorul unor tehnici noi, este necesară interacțiunea dintre discipline ca biologia, matematica, statistica, fiziopatologia. Medicina personalizată implică noi instrumente în domeniul tehnologiei informației și comunicării, noi conexiuni între diagnostic și tratament, o nouă structură a cercetării, noi metode de abordare de către autoritățile de reglementare și o

nouă relație între medic și pacient.

Medicina personalizată va permite un tratament mai eficient, oferind pacienților medicamente eficiente la nivel individual, pentru fiecare în parte, astfel erorile pot fi evitate și reacțiile adverse reduse [18]. Progresul va depinde însă de abilitatea medicilor de a se adapta la noile descoperiri, precum și de capacitatea industriei farmaceutice de a ține pasul cu necesitățile acestui sector. De asemenea, este nevoie de colaborare și parteneriat între mediul academic și industrie, precum și între industria farmaceutică și domeniul de diagnosticare. Este important ca guvernele să recunoască raportul calitate-preț al acestor soluții inovatoare și să se asigure că prevederile cadrului de reglementare în domeniul ocrotirii sănătății este în pas cu progresul științific. Este esențial ca rolul medicinei personalizate să fie amplificat, astfel încât și pacienții țării noastre să beneficieze de un acces mai bun la noile descoperiri științifice.

Pornind de la experiența Uniunii Europene privind implementarea medicinei personalizate, pot fi evidențiate obiectivele principale trasate de comunitatea europeană cu referire la genomica aplicată în sănătatea publică în UE, un prim exercițiu de creare a unei rețele și identificarea necesităților unor orientări coerente în ceea ce privește genomica aplicată în domeniul sănătății. De asemenea, a fost elaborat un plan de acțiuni și orientări: Orientările privind cele mai bune practici europene pentru asigurarea calității, furnizarea și utilizarea de informații și de tehnologii bazate pe genom din cadrul proiectului UE PHGEN I și II, aprobate oficial de toate țările europene, sub numele de *Declarația de la Roma 2012*, precum și de principalele instituții și organizații europene, inclusiv Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA).

Aceste orientări fac referire la următoarele aspecte:

- **Cercetare** – promovarea finanțării pentru cercetare, pentru producerea de informații fiabile și neutre.
- **Monitorizarea în domeniul sănătății** – crearea unor sisteme de supraveghere pentru datele medicale cu caracter personal.
- **Diagnosticare și investigare** – ameliorarea tehnicilor de diagnosticare în vederea identificării informațiilor relevante pentru o anumită persoană.
- **Informare, educație, responsabilitate** – promovarea cunoștințelor legate de sănătate în rândul tuturor părților interesate, pentru a le permite cetățenilor, inclusiv cadrelor medicale, să acceseze, să înțeleagă, să evalueze și să aplice informațiile în beneficiul cetățenilor și al societății.

- **Elaborarea de politici** – recomandările elaborate le vor oferi tuturor țărilor implicate date utile și argumentate privind integrarea responsabilă și oportună a informațiilor și tehnologiilor genomice în sistemul de sănătate și în beneficiul sănătății publice.

### **Perspectivile medicinei personalizate în Republica Moldova**

Medicina genomică sau personalizată are, în prezent, un impact destul de modest în multe arii terapeutice din cauza lipsei unor sisteme eficiente de decizie clinică bazată pe dovezi, precum și a laboratoarelor performante capabile să determine testările genetice solicitate. Pe de altă parte, lipsa unor studii clinice multicentrice, care să demonstreze utilitatea testelor genomice, poate reprezenta un alt obstacol în implementarea clinică a acestor teste. Asemenea studii bazate pe strategii genomice (*gene-based strategy*), trebuie să urmărească asocierea dintre genotipul pacientului și sensibilitatea lui la un anumit medicament.

Descoperirile științifice oferă tehnologii capabile să contribuie la optimizarea strategiilor de prevenție, diagnostic și ameliorare a rezultatelor, depășind vechea paradigmă *un medicament pentru toți (one-size-fits-all)*.

Pentru țara noastră, un prim pas în implementarea metodologiei medicinei personalizate este organizarea și asigurarea bunei activități a unui Centru specializat în domeniul medicinei personalizate menit să suporte examenul diagnostic funcțional de înaltă calitate, cu următoarele departamente: laborator farmacocinetic, laborator farmacogenetic, servicii specializate în diagnosticare (ex.: aplicarea metodicilor de determinare a activității izofermentului citocromului P450), în cardiologie, oncologie, pneumonologie, endocrinologie și serviciu consultativ (experți).

**În concluzie:** Avantajele medicinei personalizate sunt incontestabile pentru fiecare pacient în parte, precum și pentru întreg sistemul de sănătate, și motivează în mare măsură inițierea aplicării principiilor medicinei personalizate atât în domeniul oncologiei și cardiologiei, cât și în celelalte domenii ale medicinei. Noile tehnologii cu aplicație în medicină pot pava calea către o terapie personalizată reală și efectivă, dar în acest scop sunt necesare investiții pentru crearea unor centre specializate în domeniul medicinei personalizate, pregătirea corespunzătoare a medicilor, educarea pacienților, precum și îmbunătățirea comunicării medicului cu pacientul.

Medicina personalizată dovedește beneficii la nivel individual, pentru fiecare pacient care are

acces la ea, dar și pentru sistemul de sănătate prin scăderea costurilor, prin stabilirea diagnosticului precis, selectarea tratamentului corect, evitarea poli-pragmăziei și diminuarea efectelor adverse.

### Bibliografie

1. Ghicavii V.I., Bacinschi N., Gușuică Gh. *Farmacologie*. Ed. a 3-a „Tipografia centrală”, Chișinău, 2012, 47-53.

2. Ghicavii V.I. *Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu*. FEP „Tipografia centrală”, Chișinău, 2009, 61-98.

3. Bates D.W. et al. *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implications for prevention*. JAMA. 1995; 274:29-34.

4. Bates S. *Progress towards personalized medicine*. Drug Discov Today 2010;15:115-20. 3. Waldman S. A. et al. *A Paradigm for Personalized Medicine*. Clinical and Translational Sciences 2010;2:436-8.

5. Dowsett M., Dunbier A. K. *Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer*. Clin Cancer Res 2008;14:8019-26.

6. Garber A. M., Tunis S. R. *Does comparative-effectiveness research threaten personalized medicine?* N Engl J Med 2009; 360:1925-7.

7. Ginsburg G. S., Willard H. F. *Genomic and personalized medicine: foundations and applications*. Transl Res 2009;154:277-87.

8. Harris L., Fritsche H., Mennel R., et al. *American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer*. J Clin Oncol 2007;25:5287-312.

9. Hood L., Friend SH. *Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine*. Nat Rev Clin Oncol 2011; 8 (3):184-7.

10. Innocenti F., Undevia S. D., Iyer L., et al. *Genetic variants in the UDP glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan*. J Clin Oncol 2004;22:1382-8.

11. Langreth R., Waldholz M. *New era of personalized medicine: targeting drugs for each unique genetic profile*. Oncologist 1999;4:426-7.

12. Linardou H., Dahabreh I. J., Kanakoupi D., et al. *Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFRtargeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer*. Lancet Oncol 2008;9:962-72.

13. Lo S. S., Mumby P. B., Norton J. et al. *Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection*. J Clin Oncol 2010;28:1671-6.

14. Meckley L. M., Neumann P. J. *Personalized medicine: factors influencing reimbursement*. Health Policy 2010; 94:91-100.

15. National Research Council Committee on a Fra-

mework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*, 2012.

16. Paik S., Shak S., Tang G., et al. *A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer*. N Engl J Med 2004;351:2817-26.

17. Ross J. S., Slodkowska E. A., Symmans W. F., Pusztai L., Ravdin P. M., Hortobagyi G. N. *The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine*. Oncologist 2009;14:320-68.

18. Waldman S. A., Terzic A. *Therapeutic targeting: a crucible for individualized medicine*. Clin Pharmacol Ther 2008;83:651-4.

19. Wiesner Geal. *Colorectal cancer. Genomic and personalized medicine*. Willard H., Ginsburg G. S. edn. Elsevier; 2010. p. 879-97.

20. Weston AD, Hood L. *System biology, proteomics, and the future of health care: toward Predictive, preventive, and personalized medicine*. J. Proteome Res 2004; 3(2):179-96.



Iurie Platon. *Regretele toamnei*, porțelan, șamotă, ardere înaltă, 400×280×170 mm, 1993