

Personalizovana medicina i farmakogenomika

Personalized medicine and pharmacogenomics

Mitar Popović¹, Marina Jakšić^{2,3}

1-Dom zdravlja Cetinje, Dispanzer za djecu, Cetinje, Crna Gora
2-Klinički centar Crne Gore, Institut za bolesti djece, Odsjek za laboratorijsku dijagnostiku, Podgorica, Crna Gora
3-Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Odsjek za patofiziologiju i laboratorijsku medicinu, Podgorica, Crna Gora

PRIMLJEN: 26.05.2024.

PRIHVACEN: 17.12.2024.

APSTRAKT

U užem smislu personalizovana medicina je bilo koji klinički model koji naglašava sistematičnu upotrebu preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih intervencija koje koriste genomsku i informaciju iz porodične istorije, u cilju poboljšanja zdravstvenih ishoda. U tom smislu, personalizovana medicina se često zove genomska medicina. Postoji nekoliko zdravstvenih strategija personalizovane medicine koje se zasnivaju na identifikaciji molekularno-genetičkih markera a to su: molekularna dijagnoza, prognoza i praćenje bolesti; prediktivna genetika i preventivna medicina; farmakogenomika; ciljana molekularna terapija i genski bazirana terapija. U ovom radu je dat pregled dosadašnjih saznanja u farmakogenomici, kao i pretpostavljeni budući razvoj ove oblasti. Klinička implementacija farmakogenomike omogućava kliničarima da na osnovu informacija dobijenih genetskim testovima predvide odgovor bolesnika na određenu terapiju, da odaberu odgovarajući lijek, dozu lijeka i dužinu trajanja terapije, kako bi postigli što bolji terapijski odgovor kod pacijenta i sveli na minimum neželjena dejstva. To zahtijeva objektivne i na dokazima zasnovane vodiče i odgovarajuću infrastrukturu za pristup farmakogenomskim informacijama npr. kroz elektronski zdravstveni karton pacijenta. Iako je medicina oduvijek suštinski bila „personalizovana“, prilagođena svakom pacijentu, personalizovana medicina danas koristi modernu tehnologiju i znanja iz oblasti molekularne genetike i genomike, omogućujući viši stepen personalizacije, koji će voditi ka značajnom napretku kliničke medicine.

Ključne riječi: precizna medicina; genomska medicina; molekularna genetika.

Mitar Popovic¹, Marina Jaksic^{2,3}

1-Primary Health Care Center Cetinje, Department for Children, Cetinje, Montenegro
2-Clinical Center of Montenegro, Institute for Children's Diseases, Department of Laboratory Diagnostics, Podgorica, Crna Gora
3-University of Montenegro, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology and Laboratory Medicine, Podgorica, Montenegro

RECEIVED: 26.05.2024.

ACCEPTED: 17.12.2024.

ABSTRACT

Personalized medicine refers to any clinical approach that emphasizes the systematic use of preventive, diagnostic, and therapeutic interventions based on genomic and family history data to enhance health outcomes. In this sense, personalized treatment is frequently referred to as genomic medicine. Personalized medicine has several health strategies that rely on the identification of molecular-genetic markers, including molecular diagnosis, prognosis, and disease monitoring; predictive genetics and preventive medicine; pharmacogenomics; targeted molecular therapy, and gene-based therapy. This paper presents a summary of current pharmacogenomics findings, as well as the field's expected future progress. The clinical application of pharmacogenomics enables clinicians to predict a patient's response to a specific therapy based on information obtained from genetic tests, and to select the appropriate drug, drug dose, and duration of therapy in order to achieve the best possible therapeutic response in the patient while minimizing unwanted side effects. This necessitates objective and evidence-based guidelines, as well as an adequate infrastructure for accessing pharmacogenomic data, such as via the patient's electronic health record. Although medicine has always been essentially "personalized," or tailored to each patient, personalized medicine now employs cutting-edge technology and knowledge in the fields of molecular genetics and genomics, allowing for a greater degree of personalization and significant progress in clinical medicine.

Key words: precision medicine; genomic medicine; molecular genetics.

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Mitar Popović, Dom zdravlja Cetinje, Dispanzer za djecu, Vuka Mićunovića bb, 81250 Cetinje, Crna Gora, Tel. +382 68 673 881, I-mejl: mitarpopovic@hotmail.com

Mitar Popović, Primary Health Care Center Cetinje, Department for Children, Vuka Mićunovića, 81250 Cetinje, Montenegro, Phone: +382 68 673 881, E-mail: mitarpopovic@hotmail.com

UVOD

Počeci personalizovane medicine mogu se pratiti još od vremena Hipokrata (460-370 p.n.e.), sa njegovom čuvenom rečenicom da je mnogo više važno koja osoba je oboljela nego koje oboljenje osoba ima.¹ U širem smislu personalizovana medicina se može definisati kao preventivni i terapijski pristup zasnovan na individualnim genetičkim i drugim faktorima.¹ Široko je prihvaćeno da i drugi faktori kao što su dostupnost zdravstvenoj zaštiti, faktori sredine, razvojni faktori, ponašanje, epigenetičke promjene i dr. treba da budu uzeti u obzir prilikom odluke o optimalnom načinu liječenja jedne osobe.² Sa farmakoterapijskog aspekta ovi faktori uključuju i starost pacijenta (stare osobe i djeca), bolesti jetre i bubrega, trudnoću, alergiju na lijekove i dr.³ Širi smisao personalizovane medicine podržava i Nacionalni institut za rak SAD-a koji personalizovanu medicinu definiše kao formu medicine koja koristi informacije o genima i proteinima osobe, kao i o okruženju, radi sprečavanja, dijagnoze i liječenja bolesti.^{4,5}

Sam termin personalizovana medicina može se pogrešno interpretirati da se jedinstven tretman može osmisliti za svakog pacijenta, iako joj je, zapravo, cilj svrstavanje pojedinačnih pacijenata u grupe koje se razlikuju prema odgovoru na određeno liječenje. Stoga, pojedine institucije i autori preferiraju termin precizna medicina. Često se termin personalizovana medicina koristi kao sinonim i sa drugim terminima kao što su stratifikovana medicina, individualizovana medicina, ciljana terapija i dr.¹ U ovom radu će se koristiti već široko uvriježen termin personalizovana medicina.

U užem smislu personalizovana medicina je bilo koji klinički model koji naglašava sistematičnu upotrebu preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih intervencija koje koriste genomsku i informaciju iz porodične istorije, u cilju poboljšanja zdravstvenih ishoda.^{4,5,6} Ova definicija je data u Aktu o genomici i personalizovanoj medicini SAD-a iz 2010. godine (Genomics and Personalized Medicine Act of 2010).⁶ U tom smislu, personalizovana medicina se često zove genomska medicina.⁵ Upravo će o medicini zasnovanoj na genomu biti riječi u ovom radu.

Dostignuća u molekularnoj genetici, posebno napredak u modernoj tehnologiji profilisanja humanog genoma, koja su omogućila identifikaciju gena koji su u vezi sa bolešću i genetičkih varijanti koje izazivaju bolest tzv. molekularno-genetičkih markera, dovela su do uvođenja personalizovane medicine i njenih strategija u kliničku praksu.⁵

STRATEGIJE PERSONALIZOVANE MEDICINE

Postoji nekoliko zdravstvenih strategija personalizovane medicine koje se zasnivaju na identifikaciji molekularno-genetičkih markera a to su: molekularna dijagnoza, prognoza i praćenje bolesti; prediktivna genetika i preventivna medicina; farmakogenomika; ciljana molekularna terapija i genski bazirana terapija.⁵

Molekularno-genetički markeri se koriste u kliničkoj praksi za dijagnozu monogenetskih naslednih oboljenja kao što su talasemija, fenilketonurija, cistična fibroza, $\alpha 1$ antitripsin deficijencija i dr.⁵ Određivanje 6 glavnih podtipova genotipa virusa hepatitisa C (HCV) osim dijagnoze omogućava i prognozu ove infektivne bolesti jer je lošiji ishod povezan sa podtipom 1, te je tada liječenje duže, a doze antivirusika veće.³ Praćenje i stratifikacija rizika je posebno značajna u akutnoj limfoblastnoj leukemiji koju karakterišu fuzioni geni i rearanžmani.⁵

Molekularno-genetički markeri se, takođe, koriste za presimptomatsku procjenu rizika (predikciju) i prevenciju obolijevanja. Primjer su posebne varijante BRCA1 i BRCA2 tumorsupresorskih gena, koje su povezane sa povećanim rizikom od kancera dojke i jajnika, a čija identifikacija omogućava nadzor i eventualni hirurški zahvat - preventivnu mastektomiju.^{3,5}

Primjena farmakogenomike u kliničkoj praksi značajno je doprinijela individualizaciji farmakoterapije u skladu sa genotipom pacijenta. Genetičko testiranje na određene farmakogenomske markere kao što su npr. TPMT, UGT1A1, CYP2C9, VKORC1, o kojima će biti riječi kasnije, je obavezno ili se preporučuje prije započinjanja terapije.^{3,5}

Ciljana molekularna terapija, prilagođena genetskom profilu bolesti, usmjerena je na biološki mehanizam koji uzrokuje bolest. Testiranje genetičkih varijanti u malignim oboljenjima doprinosi tačnijoj stratifikaciji različitih kancera i adekvatnom izboru terapije. Poznata molekularna ciljana terapija je imatinib, tirozin-kinazni inhibitor koji se koristi u terapiji hronične mijeloidne leukemije sa Filadelfija hromozomom, tj. sa recipročnom translokacijom između hromozoma 9 i 22. Translokacija za posledicu ima stvaranje onkogenog BCR-ABL fuzionog gena, koji produkuje konstitutivnu aktivnu tirozin-kinazu, koja započinje signalnu kaskadu neophodnu za razvoj kancera. Drugi primjeri genetičkih varijanti u malignim oboljenjima su PML/RAR α fuzioni gen kod akutne promijelocitne leukemije; RAS kao najčešći onkogen kod humanih karcinoma; BCL-2 kao antiapoptotični gen; KIT i PDGFR kod sarkoma, glioma, melanoma, karcinoma jetre i bubrega; EGFR kod karcinoma pluća, pankreasa, kolorektuma, karcinoma glave i vrata i glioblastoma; BRAF kod melanoma, HER2 kod karcinoma dojke. Na osnovu svih ovih molekularno-genetičkih markera razvijene su ciljane molekularne terapije.^{4,5,7}

Na kraju, primjena genski bazirane terapije omogućava eliminaciju uzroka ili prevenciju bolesti, utičući na genski defekt koji leži u osnovi bolesti, kao što su npr. deficijencija adenoazin-deaminaze i deficijencija lipoproteinske-lipaze. Tehnologija koja prati genski baziranu terapiju veoma se brzo razvija i uspešno se primjenjuje.⁵

POČECI, DEFINICIJA I CILJEVI FARMAKOGENOMIKE

Uticaj naslednih faktora na efikasnost i bezbjednost određenog lijeka zapažen je još 1956. godine, kada je utvrđeno da je u osnovi hemolitičke reakcije poslije primjene antimalarika primakina nasledni deficit enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.⁸ Ubrzo nakon toga, američki genetičar Arno Moltulsky sugerisao je da varijacije u odgovoru na lijekove mogu biti pod uticajem gena.⁹ Friedrich Vogel je 1959. godine uveo termin „farmakogenetika“, definišući ga kao klinički važnu naslednu varijaciju u odgovoru na lijekove.¹⁰ Među pionirima farmakogenetičkih istraživanja ističu se Werner Kalow, sa njegovim studijama genetičke varijacije enzima butilholin-esteraze i prolongirane apneje nakon primjene mišićnog relaksansa suksinil-holina, i David Prince Evans koji je dao prve izvještaje o genetičkoj varijaciji N-acetilacije anti-tuberkulotika izoniazida. Ovi prvi primjeri su otkriveni prije sekvenciranja genoma, koristeći tehnike sličnih principa kao one koje je primjenjivao Mendel.⁹

Interesovanje za farmakogenetiku je poraslo započinjanjem rada na Projektu humanog genoma 1990. godine, završenog 2003. godine, čiji cilj je bio da izvrši mapiranje humanog genoma, a što bi omogućilo bolje razumijevanje genetskih faktora u nastanku i razvoju pojedinih bolesti. Ovo je, svakako, ubrzalo i otkrića genetskih varijacija koje utiču na terapiju određenih bolesti.⁸

Farmakogenetika se može definisati kao istraživanje uticaja genetskih varijacija pojedinih gena na individualnu varijabilnost u odgovoru na terapiju.¹¹ Ta varijabilnost se kreće od potpunog odsustva odgovora na lijek do ozbiljnih neželjenih reakcija na lijek i značajan je klinički problem.^{8,9,10,11} Razlike u odgovoru pacijenta na farmakoterapiju primarno se mogu objasniti genetski uslovljenim razlikama u metabolizmu lijeka, distribuciji u organizmu i ciljnim proteinima preko kojih lijek ostvaruje svoje dejstvo.⁸

Termini farmakogenetika i farmakogenomika se često koriste kao sinonimi.^{8,10} Međutim, farmakogenomika je šira oblast nastala proširivanjem znanja iz farmakogenetike.¹¹ Ona istražuje uticaj čitavog genoma na individualni odgovor na lijek.¹² Dakle, farmakogenomika se odnosi na čitav spektar gena koji u međusobnoj interakciji određuju efikasnost i bezbjednost lijeka.⁸

Primjer farmakogenetske studije bi predstavljalo istraživanje uticaja varijacija gena koji kodira $\beta 1$ adrenergički receptor na antihipertenzivno dejstvo nekog od predstavnika adrenergičkih antagonista, npr. karvedilola. Sa druge strane, primjer farmakogenomske studije je ispitivanje međusobne interakcije gena koji kodiraju enzim CYP2D6 (metaboliše β -antagoniste), $\beta 1$ i $\beta 2$ adrenoreceptore, kao i njihov uticaj na terapijski efekat karvedilola.⁸

Farmakogenomika ima za cilj identifikaciju genetski uslov-

ljenih varijabilnosti odgovora na lijekove, proučavanje molekularnih mehanizama koji leže u osnovi tih varijabilnosti, evaluacija njihove kliničke važnosti i razvijanje jednostavnih metoda za identifikaciju osoba sa genetskim varijacijama prije početka terapije.¹² Na taj način se optimizuje i racionalizuje terapija, smanjuje incidenca neželjenih dejstava lijekova i omogućava individualizacija farmakoterapije.^{8,10,11}

FARMAKOGENETSKI POLIMORFIZAM, FENOTIPIZACIJA I GENOTIPIZACIJA

Farmakogenetski polimorfizam je veliko izвориšte interindividualnih, međuetničkih i rasnih razlika u odgovoru na lijek.¹² On se može definisati, prema Majeru, kao monogensko svojstvo nastalo zbog prisutnosti, u određenoj populaciji, više od jednog alela na istom lokusu i više od jednoga fenotipa u odnosu na međudjelovanje lijeka i organizma, a sa učestalošću pojavljivanja najređeg alela od najmanje 1%.^{10,12} Odnosi se na polimorfizam u genima koji kodiraju enzime koji metabolišu lijekove, transportere i ciljne proteine lijekova, kao i na polimorfizme gena koji su odgovorni za preosetljivost na lijekove.¹¹ Dakle, ovi genski polimorfizmi prevashodno utiču na farmakokinetiku i na farmakodinamiku lijeka.¹² Tako na primjer, geni koji kodiraju metaboličke enzime citohroma P-450 (CYP) 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 su polimorfni i u različitim etničkim grupama učestalost funkcionalnih mutacija je preko 1%.⁸

Za svaki farmakogenetski polimorfizam bitno je znati način nasljeđivanja i učestalost rijetkog fenotipa u populaciji. Polimorfizmi su obično posledica multiplih alela na jednom ili više genskih lokusa, sa osobinom visoke učestalosti heterozigota u populaciji.¹² Varijacije u DNK sekvenci mogu nastati u vidu insercija ili delecija nukleotida, multiplih kopija genskih sekvenci ili izmjene pojedinačnih nukleotida.¹⁰ Jednonukleotidni polimorfizmi (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) se javljaju na svakih 700 do 1000 baznih parova. Oni se mogu naći i izvan kodirajućih dijelova gena, u regulatornim dijelovima gena, obično mijenjajući transkripciju i gensku ekspresiju.⁹ Raznolikost je, ipak, ograničena u smislu da većina gena ima samo nekoliko čestih varijanti, kakav je polimorfizam metaboličkih enzima citohroma P-450 (CYP).¹²

Genetski polimorfizam u metabolizmu lijekova, definiše četiri različite fenotipske subpopulacije: spore, intermedijarne, ekstenzivne i ultra ekstenzivne metabolizatore. Fenotip sporog metabolizatora se monogenski nasljeđuje kao autozomno-recesivna osobina i posledica je potpunog odsustva ili izrazitog umanjenja enzimске aktivnosti. Spori metabolizatori ne mogu da metabolišu lijekove u punom obimu, pa se kao klinička posledica javljaju ozbiljni neželjeni i toksični efekti nakon primjene aktivnog lijeka. Primjena prekursora lijeka uzrokuje terapijski neuspjeh ukoliko terapijski efekat očekujemo od metabolita lijeka. Intermedijarni metabolizatori imaju jedan „divlji“ (funkcionalni) i drugi mutirani (nefunkcionalni) alel, sa enzimskom aktivnošću između sporog i ekstenzivnog me-

tabolizatora. Ekstenzivni metabolizatori predstavljaju najčešći fenotip i standard u doziranju prilikom primjene lijekova. Fenotip ultra ekstenzivnog metabolizatora je najčešće posljedica prisustva duplikacije gena, autozomno-dominantno je svojstvo i rezultira ekspresijom veće količine enzima. Klinička posljedica ovakvog fenotipa je nemogućnost postizanja terapijskih koncentracija lijeka u krvi, primenjenog u uobičajnoj dozi, što rezultira terapijskim neuspjehom, dok primjena prekursora lijeka može uzrokovati toksičnost. Individualni fenotip aktivnosti metaboličkih enzima se može odrediti fenotipizacijom i/ili genotipizacijom.^{10,12}

Fenotipizacija u farmakološkom smislu je mjerenje koncentracija probnog lijeka i njenog glavnog metabolita u urinu, plazmi ili pljuvački, nakon njegove jednokratne primjene. Probnii lijek se metaboliše isključivo putem ispitivanog enzima, kojeg kodira polimorfni gen. Za fenotipizaciju se koristi tečna hromatografija visokih performansi i slične analitičke metode. Odnos izmjerenih koncentracija probnog lijeka i metabolita, tj. metabolički odnos, predstavlja mjeru enzimске aktivnosti i pokazuje stvarni metabolički kapacitet ispitanika u trenutku ispitivanja. Fenotipizacijom se mogu dobiti nepouzdati podaci najčešće kao posljedica oboljenja jetre i bubrega ili istovremene primjene više lijekova koje pacijent mora da koristi.^{10,12}

Genotipizacija je analiziranje uzorka DNK iz krvi ili tkiva u cilju identifikacije alelskih varijanti gena koji kodiraju određene polimorfne enzime ili druge proteine. Na rezultat genotipizacije ne utiče zdravstveni status bolesnika ili drugi lijekovi koje koristi, a genotip ostaje isti tokom života.^{10,12}

Farmakogenomska analiza obuhvata upotrebu različitih tehnika iz domena molekularne biologije. Komercijalne platforme dostupne za farmakogenomsko testiranje uključuju lančanu reakciju polimerazom u realnom vremenu (engl. real time Polymerase Chain Reaction, rtPCR), DNK mikročipove (engl. DNA microarrays) i sekvenciranje čitavog genoma (engl. Whole Genome Sequencing, WGS).⁶ Tehnika PCR-a omogućava detekciju pojedinačnih jednonukleotidnih polimorfizama, DNK mikročipovi detektuju istovremeno veliki broj jednonukleotidnih polimorfizama, dok je sekvenciranje genoma, koje „čita“ jedan po jedan nukleotid, zlatni standard.^{5,6} Farmakogenomsko testiranje ide u pravcu korišćenja panela „farmakogena“ koji simultano testiraju većinu gena koji doprinose varijaciji odgovora na često propisivane lijekove, a za koje postoji dokaz o kliničkoj korisnosti.⁹ Testiranje se može obaviti u referentnim laboratorijama pri čemu treba uzeti u obzir njihovu akreditaciju i posjedovanje odgovarajućih sertifikata, alele koje testiraju, finansijske faktore, način prikupljanja uzoraka, vrijeme potrebno za izvođenje testa, integraciju rezultata testa u elektronski zdravstveni karton pacijenta i njihovu interpretaciju.¹³

Farmakogenetski polimorfizam metaboličkih enzima

Polimorfizmi gena koji kodiraju enzime uključene u metabolizam lijekova predstavljaju prvi ispitani primjer genetskih varijacija, koje za posledicu imaju izmijenjeno dejstvo i toksičnost lijeka.⁸ Oni su, u mnogim slučajevima, glavni faktor koji utiče na koncentraciju lijeka u plazmi, detoksikaciju ili aktivaciju lijeka u slučaju proliješkova.¹¹ Enzimi koji su uključeni u metabolizam lijekova mogu se podijeliti na enzime I i II faze metabolizma. Glavni enzimi prve faze metabolizma lijekova su citohromi P-450 (engl. cytochrome P-450, CYP) koje kodira istoimena superfamilija gena. Ovi enzimi katalizuju oksidacioni metabolizam ksenobiotika, uključujući i lijekove, i endogenih supstanci kakve su steroidi i prostaglandini. Vjerovatno da nema lijeka u čijem metabolizmu ne učestvuje neki od ovih enzima. Do sada je kod čovjeka otkriveno 57 funkcionalnih CYP gena. Funkcionalni genetski polimorfizam utvrđen je za CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5. Sa druge strane, N-acetiltransferaza (NAT), tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT), UDP-glukuronoziltransferaza (UGT), fenolna sulfo-transferaza (SULT) i glutation-S-transferaza (GST) su primjeri enzima II faze metabolizma (reakcije konjugacije) lijekova koje kodiraju polimorfni geni.^{8,11,12}

CYP2D6 metaboliše između 20% i 25% svih lijekova koji se nalaze na tržištu, uključujući β -antagoniste, antidepresive, antiaritmičke i klasične antipsihotike. Gen CYP2D6 je visoko polimorfan. Slabi metabolizatori su nosioci glavnih alelskih varijanti CYP2D6*3, -*4, -*5, -*6, koje se javljaju kod 5% do 10% bijelaca i 1% do 2% Kineza i Japanaca. Oni imaju inaktivan enzim, visoku koncentraciju lijeka u plazmi, povećan rizik od neželjenih efekata lijeka, te je potrebna upotreba manje doze lijeka od uobičajne doze. Na drugom kraju su ultra ekstenzivni metabolizatori, koji imaju multiple kopije CYP2D6 gena, a koje se javljaju kod 1% do 2% bijelaca i 30% Etiopljana. Oni imaju veoma jaku enzimsku aktivnost, veoma nisku koncentraciju lijeka u plazmi, sa gubitkom efikasnosti lijeka i potrebom za ordiniranjem veće doze lijeka. Tako npr. pacijenti koji su nosioci CYP2D6*3, -*4, -*5, ili -*6 alela bi trebalo da dobiju smanjenu dozu tricikličnih antidepresiva u odnosu na standardnu dozu da bi se izbjegla ili umanjila neželjena dejstva ovih lijekova, koji su inače lijekovi male terapijske širine.^{11,12}

Drugačija je uloga enzima CYP2D6 u metabolizmu nekih proliješkova kakav je tamoksifen, koji se koristi u terapiji karcinoma dojke pozitivnog na estrogenske receptore. CYP2D6 određuje brzinu konverzije tamoksifena u aktivne oblike (4-hidroksitamoksifen i endoksifen), koji imaju značajno veći afinitet za estrogenski receptor i bolje inhibiraju deobu malignih ćelija u odnosu na sam tamoksifen. Aktivni oblik je redukovan kod sporih metabolizatora, koji imaju neku od pomenutih alelskih varijanti CYP2D6, pa je potrebno odabrati alternativno liječenje. Pacijentkinje koje imaju multiple kopije funkcionalnog CYP2D6 gena imaju veću koncentraciju aktivnog oblika u plazmi, što je posljedica veće aktivnosti samog CYP2D6 enzima, te je potrebno smanjiti dozu lijeka.^{11,12}

Enzim CYP2C9 je uključen u metabolizam klinički značajnih lijekova kakvi su varfarin, fenitoin, tolbutamid, glipizid. Dvije najčešće alelske varijante CYP2C9 su CYP2C9*2 i CYP2C9*3, koje utiču na znatno smanjenu enzimsku aktivnost. Približno 1% bijele populacije su homozigotni nosioci alela CYP2C9*2, a 0,4% su homozigotni nosioci alela CYP2C9*3. U kineskoj i japanskoj populaciji homozigotni nosioci alela CYP2C9*2 i CYP2C9*3 su veoma rijetki. Kod pacijenata koji uzimaju varfarin u terapiji i imaju divlji tip alela (CYP2C9*1) varfarin se metaboliše normalno. Pacijenti koji imaju CYP2C9*2 i/ili CYP2C9*3 alele su slabi metabolizatori, pa zahtijevaju redukovane dnevne doze lijeka. Kod ovih pacijenata je 2 do 3 puta veći rizik od neželjenih efekata varfarina u odnosu na nosioce CYP2C9*1.¹¹

CYP2C19 je uključen u metabolizam klopogrela, inhibitora protonske pumpe, sertralina, citaloprama, diazepam. Polimorfne varijante 2C19*2 i 2C19*3 su zastupljene kod sporih metabolizatora, pri čemu je prevalencija u bijeloj populaciji 1% do 5%, a 13% do 23% u orijentalnoj populaciji. CYP3A5 je najvažniji za ukupan metabolizam lijeka putem CYP3A. Poznato je da varijanta CYP3A5*3 može modulirati farmakokinetičke parametre pojedinih imunosupresiva (ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa).¹²

Enzimi N-acetiltransferaze (NAT) katalizuju reakcije N-acetilacije lijekova i drugih ksenobiotika, a kodirane su od strane dva gena NAT u ljudi, NAT1 i NAT2. Upravo su razlike u N-acetilaciji izoniazida i pojava neuropatije u sporih acetilatora ukazali kliničarima na bitnu ulogu nasleđa u metabolizmu lijekova. Polimorfni oblici NAT2 određuju brzinu acetilacije lijekova, sa učestalošću sporih acetilatora od 50% u bijeloj i crnoj populaciji, a 10 do 15% u azijskoj populaciji.¹²

Tiopurin S-metiltransferaza (TPMT) katalizuje S-metilaciju, a time i inaktivaciju 6-merkaptopurina, azatioprina i 6-tioguanina, lijekova koji se koriste u liječenju leukemija i autoimunih bolesti (reumatoidni artritis, inflamatorne bolesti crijeva). Identifikovano je više od 20 alelskih varijanti TPMT gena, pri čemu su TPMT*2, TPMT*3A i TPMT*3C aleli najčešće povezani sa smanjenom aktivnošću TPMT enzima. Približno 90% bijele populacije ima visoku, 10% umjerenu (heterozigotni nosioci) i 0,3% slabu ili uopšte nema TPMT enzimsku aktivnost. Po dobijanju standardne doze lijeka nosioci nefunkcionalnog TPMT alela akumuliraju više citotoksičnih tiopurinskih nukleotida u odnosu na nosioce divljeg tipa, što dovodi do ozbiljne hematološke toksičnosti (mijelosupresija i pancitopenija). Kod ovih pacijenata je neophodno odrediti manju dozu lijeka.^{11,12} Smjernice upućuju na genotipizaciju TPMP prije početka tiopurinske terapije i prilagođavanje doze prema nalazu.¹² Interesantno je da promotorski region TPMT gena može sadržati različit broj tandemskih ponovaka bogatih gvaninom i citozinom, što utiče na transkripciju gena, pa time i na količinu enzima.¹¹

UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) katalizuju metabolički proces glukuronidacije lijekova i endogenih supstrata poput

bilirubina, steroidnih hormona, liposolubilnih vitamina i biogenih amina, a kodirane su genima iz porodica UGT1 i UGT2. Kao primjer se može navesti lijek irinotekan, koji je potentni inhibitor DNK topoizomerase I i koristi se u terapiji kolorektalnog kancera i kancera pluća. Nakon prve faze metabolizma irinotekana nastaje njegov aktivni metabolit (SN-38), koji se dalje metaboliše glukuronidacijom, prevashodno preko enzima UDP-glukuronosiltransferaze 1A1 (UGT1A1) u manje aktivan SN-38 glukuronid. Gen za UGT1A1 je visoko polimorfan, a homozigotni nosioci UGT1A1*28 alela se potencijalno mogu suočiti sa visokim nivoima SN-38 u krvi i ozbiljnim neželjenim efektima, u koje spadaju teška mijelosupresija i ozbiljna dijareja. Ovo se događa pri terapiji standardnim dozama irinotekana, pa se preporučuje snižavanje početne doze lijeka.^{11,12} Varijanta UGT1A1*28 ima sedam, umjesto šest, TA ponovaka u promotoru UGT1A1 gena, što dovodi do znatnog smanjenja ekspresije samog gena i enzimске aktivnosti.¹¹

Klinička važnost farmakogenetskog polimorfizma metaboličkih enzima zavisi od relativne važnosti zahvaćenog metaboličkog enzima u ukupnoj eliminaciji lijeka, terapijske širine lijeka (važno za lijekove male terapijske širine) i mogućnosti praćenja varijabilnog učinka lijeka na osnovu kliničkih simptoma. Prepoznavanje sporih i ultra ekstenzivnih metabolizatora, prije početka terapije, pomaže pri pravilnom određivanju doze, sprečavanju terapijskog neuspjeha ili toksičnosti lijeka.¹²

Farmakogenetski polimorfizam transportnih proteina

Transportni proteini (transporteri lijekova) imaju važnu ulogu u prenosu lijekova kroz različite biološke membrane i na taj način utiču na resorpciju, raspodelu i eliminaciju lijekova kao i na koncentraciju lijeka na mjestu dejstva. Različiti transmembranski proteini olakšavaju transport lijekova kroz sluzokožu gastrointestinalnog trakta, ekskreciju putem žuči i urina, kao i prolazak kroz hematoencefalnu barijeru.^{8,11,12} Mnogi su lijekovi supstrati transportnih proteina iz superporodica ABC (engl. ATP-binding cassette) i SLC (engl. solute carrier).¹² Sve je više dokaza da polimorfizmi u genima koji kodiraju transportere lijekova mogu imati ozbiljan uticaj na efikasnost i bezbjednost lijekova.¹¹

Najbolje proučen transportni protein, kodiran polimornim genom, je P-glikoprotein. Ovaj protein, koji predstavlja transmembransku ATP-zavisnu efluksnu pumpu, je prvobitno otkriven u malignim ćelijama. P-glikoprotein je odgovoran za razvoj rezistencije prema antikancerским lijekovima, aktivno ih izbacujući iz ćelije. Osim na transport antikancerских lijekova, P-glikoprotein utiče i na transport digoksina, imunosupresiva ciklosporina i takrolimusa, antiretrovirusnih proteaznih inhibitora. Utvrđeno je da se P-glikoprotein nalazi i na velikom broju normalnih ćelija kakve su intestinalni enterociti, ćelije proksimalnih tubula bubrega, endotelne ćelije hematoencefalne barijere, ćelije posteljice i jetre. Na ovim ćelijama P-glikoprotein ima zaštitnu ulogu, transportuje toksične supstance ili metabolite izvan ćelija.^{8,12}

Gen koji kodira P-glikoprotein je označen, analogno drugim nazivima za ovaj protein, kao ABCB1 - MDR1 gen (engl. multidrug resistance, MDR-1). Pokazalo se da mutacije u ovom genu mogu modulirati farmakokinetičke parametre različitih lijekova i uticati na etiopatogenezu različitih bolesti. Povećana intestinalna ekspresija P-glikoproteina može da ograniči resorpciju supstrata ovog transportnog proteina, smanjujući, na taj način, njegovu bioraspoloživost i otežavajući održavanje terapijskih koncentracija u plazmi. Sa druge strane, smanjena ekspresija P-glikoproteina može dovesti do porasta koncentracija određenih lijekova u plazmi iznad terapijskih i do ispoljavanja toksičnosti.^{8,12}

Organski anjonski transportni polipeptid, OATP1B1, pripada SLC superporodici transportera i kodiran je genom SLCO1B1. Varijante gena utiču na bioraspoloživost pojedinih lijekova, a povezuju se i sa neželjenim efektima statina, kakvi su miotoksičnost i rhabdmioliza. Znatno veći rizik razvoja ovih neželjenih efekata je u nositelja polimorfizma SLCO1B1 521T>C.¹² Serotonergički, dopaminergički i noradrenergički transportni sistemi imaju značajnu ulogu u neurotransmisiji, a polimorfizmi pripadajućih gena bi mogli uticati na nastanak patoloških procesa i efikasnost psihotropnih lijekova.¹²

Farmakogenetski polimorfizam ciljnih proteina

Polimorfizam gena koji kodiraju proteine koji predstavljaju ciljna mjesta dejstva lijekova, kao što su receptori i enzimi, je čest i utiče na odgovor pojedinaca na određene lijekove, što se reperkutuje na efikasnost i bezbjednost primijenjene terapije. Geni koji kodiraju ove proteine mogu u sadejstvu sa genima koji određuju farmakokinetičke parametre uticati na konačno dejstvo lijeka.⁸

Polimorfizmi u genima koji kodiraju ciljne proteine lijekova mogu direktno uticati na funkciju samog ciljnog proteina, na njegovu interakciju sa lijekom, a mogu imati uticaj i na jedno i na drugo istovremeno, i time uticati na farmakodinamske efekte lijeka.^{8,11} Međutim, istraživanja genske osnove farmakodinamike su znatno manjeg opsega i za sada ne postoji rutinska primjena.¹²

Dobar primjer je polimorfizam gena koji kodiraju receptore su adrenergički β -receptori, jer su ovi receptori opsežno ispitivani da bi se utvrdile genetske determinante odgovora pojedinaca na β -agoniste i β -antagoniste.⁸

Ciljni receptor za β 2-agoniste je β 2-adrenergički receptor, kodiran ADRB2 genom. Polimorfizmi ovog gena znatno mijenjaju osjetljivost na β 2-agoniste. Dvije genetičke varijante, R16G i Q27E, dovode do promjena na nivou samog β 2-adrenoreceptora. R16G varijanta dovodi do stvaranja proteina u kojem je 16. aminokisjelina arginin (Arg) ili glicin (Gly), dok Q27E varijanta dovodi do stvaranja proteina u kojem je 27. aminokisjelina glutamin (Gln) ili glutamat (Glu). Obije varijante su česte i imaju veliki klinički značaj prilikom terapije β 2-agonistima. Na primjer, salbutamol dovodi do

veće i brže bronhodilatacije kod Arg16/Arg16 homozigota u odnosu na nosioce Gly16 alela (Arg16/Gly16 i Gly16/Gly16). U homozigotnih nosilaca Gly16 alela efekat salbutamola u astmatičnih pacijenata se pokazao pet puta manjim u odnosu na nosioce Arg16 alela.^{11,12}

Istraživanja ukazuju da je genetski polimorfizam β 1-adrenergičkih receptora, koji se nalaze u srcu i bubrezima, i koji učestvuju u regulaciji krvnog pritiska, značajna determinanta odgovora na β -antagoniste. To može biti razlog što se kod značajnog postotka pacijenata sa hipertenzijom β -antagonistima ne postiže adekvatna redukcija krvnog pritiska.^{8,12}

Opisano je više različitih polimorfizama u genu koji kodira receptor za angiotenzin II tipa 1 i veza nekih od njih sa teškim oblikom esencijalne hipertenzije i efektivnošću terapije AT-1 antagonistima. Takođe, polimorfni oblici gena koji kodiraju serotoninске, dopaminske i histaminske receptore povezani su sa varijabilnim učincima terapije psihotropnim lijekovima i nastankom nuspojava. Tako npr. polimorfizmi u genima koji kodiraju dopaminske receptore mogu biti u vezi sa rezistencijom na tipične antipsihotike i većim rizikom razvoja tardivne diskinezije pri dugotrajnoj terapiji ovim lijekovima.¹²

Primjer polimorfizma gena koji kodira enzim kao ciljno mjesto dejstva lijeka je polimorfizam gena za angiotenzin konvertujući enzim (ACE - insercija/delecija). ACE-inhibitori inhibišu ovaj enzim i spadaju u najčešće propisivane antihipertenzive. Međutim, kod 50% bolesnika ne mogu da dovedu do zadovoljavajućeg sniženja krvnog pritiska. U kompleksnom signalnom putu sistema renin-angiotenzin učestvuju brojni proteini. Identifikovan je multipli genetski polimorfizam za većinu ovih proteina, koji utiče na sklonost ka razvoju esencijalne hipertenzije i na efikasnost farmakoterapije. Smatra se da je u osnovi varijabilnog odgovora na ACE-inhibitore genetski polimorfizam angiotenzin konvertujućeg enzima, kao ciljnog mjesta dejstva ovih lijekova.^{8,12}

Oralni antikoagulans varfarin je lijek koji djeluje na subjedinicu 1 enzima vitamin K epoksidne reduktaze (engl. vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1). Varfarin inhibira enzim VKORC1, dovodi do smanjenja redukcije vitamina K i produkcije hipofunkcionalnih faktora koagulacije, sa posledničnim sprečavanjem koagulacije. Opisano je više polimorfizama u kodirajućem regionu gena za VKORC1, među kojima su i A41S, V45A, R58G, V66M i L128R. Učestalost ovih varijanti u humanojoj populaciji je mala (< 0,1%), ali je za svaku od njih pokazano da je povezana sa varfarinskom rezistencijom. Ovdje je važno naglasiti da i različite genetičke varijante nekih drugih gena (npr. CYP2C9) takođe mogu uticati na terapijski odgovor na varfarin. Procjenjuje se da je uticaj polimorfizama gena za VKORC1 na određivanje doze varfarina približno 25%.¹¹

Farmakogenetski polimorfizam preosjetljivosti na lijekove

Genetski polimorfizam može biti u vezi i sa preosjetljivošću na neke lijekove. Jedan od primjera je lijek abakavir, potentni inhibitor reverzne transkriptaze, koji se primjenjuje u liječenju infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), a koji može izazvati potencijalno smrtonosni sindrom preosjetljivosti, u znatnog broja pacijenata (do 9%). Ova preosjetljivost je snažno povezana sa genetičkom varijantom HLA-B*5701, koja kodira protein koji prezentuje antigen T limfocitima. Pretpostavlja se, da HLA-B*5701 utiče na način na koji se abakavir prezentuje T limfocitima, što dovodi do reakcije preosjetljivosti. Stoga se preporučuje testiranje pacijenata prije primjene ovog lijeka.^{11,12}

KLINIČKA IMPLEMENTACIJA FARMAKOGENOMIKE

Klinička implementacija farmakogenomike omogućava kliničarima da na osnovu informacija dobijenih genetskim testovima predvide odgovor bolesnika na određenu terapiju, da odaberu odgovarajući lijek, dozu lijeka i dužinu trajanja terapije, kako bi postigli što bolji terapijski odgovor kod pacijenta i sveli na minimum neželjena dejstva.⁸ Na temelju farmakogenomskih, kliničkih i demografskih faktora razvijaju se algoritmi za procjenu najprikladnije doze za svakog pojedinog pacijenta i izdvajaju oni sa povećanim rizikom za razvoj nuspojava i prije primjene lijeka.¹²

Farmaceutska industrija koristi farmakogenomsku informaciju u svrhu oblikovanja optimalnih lijekova i doza za različite fenotipske grupe pacijenata i za odabir zdravih dobrovoljaca i pacijenata za klinička ispitivanja.¹² Određivanje farmakogenomskog profila korisno je, dakle, ne samo u individualizaciji terapije već i u procesu testiranja novih lijekova. Mogućnost da se predvidi da li će lijek kod ispitanika izazvati željeni ili neželjeni efekat može dovesti do značajnog smanjenja troškova razvoja novih lijekova.¹⁰

Uvođenje farmakogenomike u kliničku praksu suočava se sa izazovima na koje se mora odgovoriti da bi prospektivno farmakogenomsko testiranje postalo rutinska analiza.¹⁰ Adekvatno obučeni ljekari i napredna tehnologija, koje bavljenje farmakogenomikom zahtijeva, nisu u svim zemljama jednako dostupni.¹⁰ Sa druge strane, usavršavanje genomske tehnologije, koja istovremeno donosi informacije o stotinama gena ili pak cijelom genomu, i napredak u bioinformatici olakšavaju kliničku implementaciju farmakogenomike.¹² Usavršavanje tehnologije smanjuje i cijenu genotipizacije.⁸ Potrebna su dodatna istraživanja o odnosu cijene i efikasnosti da bi se pokazalo da li farmakogenomika može da doprinese smanjenju troškova liječenja poboljšanjem terapijskog ishoda i izbjegavanjem predvidljivih nuspojava.¹⁰ Nema sumnje da će za dalji napredak biti neophodne velike prospektivne studije kako bi se procijenila korist i isplativost genotipizacije i kliničke implementacije farmakogenomike.¹¹

Etički aspekt implementacije farmakogenomike u kliničku praksu se odnosi na jednakost, povjerljivost i poštovanje prava svakog pojedinca da odluči da li želi da se podvrgne genetičkom testiranju ili ne. Pored toga, sakupljanje i dugotrajno skladištenje genetičkog materijala mora biti regulisano zakonskim aktima koji se tiču informativne saglasnosti i povjerljivosti, ali i mogućnosti pristupa informacijama i njihovoj kontroli.¹⁰

Brzi porast klinički relevantnog farmakogenomskog znanja nameće izazov da ono postane dostupno kliničarima na praktičan i lako shvatljiv način. To zahtijeva objektivne i na dokazima zasnovane vodiče i odgovarajuću infrastrukturu za pristup farmakogenomskim informacijama npr. kroz elektronski zdravstveni karton pacijenta.⁹ Postojanje slobodno dostupnih, recenziranih, stalno obnavljanih i detaljnih vodiča o odnosima gena i lijekova od interesa je od suštinskog značaja za implementaciju stečenog farmakogenomskog znanja u svakodnevnu kliničku praksu.^{12,14} Tako su vodeći stručnjaci iz farmakogenomike Nacionalnog instituta za zdravlje SAD-a formirali udruženje pod nazivom „The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)“, koje redovno publikuje ovakve vodiče. Smjernice će olakšati prenos farmakogenomskih znanja iz laboratorije do postelje pacijenata.¹² Slično udruženje postoji i u Evropi pod nazivom „The Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)“. Ova dva pomenuta udruženja razvijaju vodiče više od deset godina.¹⁴

Dodatni izvori informacija koji se tiču farmakogenomike su sažeci karakteristika lijekova, odobreni od strane Evropske agencije za lijekove i drugih agencija, odnosno ekvivalentni izvor informacija koji odobrava Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA).¹⁴ FDA Pharmacogenomics website je dao listu lijekova, u praktično svim medicinskim oblastima, za koje postoje farmakogenomski biomarkeri sa dokazanom kliničkom korisnošću.⁹ PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base) website je otvoreni farmakogenomski sajt sa selektovanim i stepenovanim dokazima o kombinaciji lijekova i gena. Sledeći lijekovi imaju preporuku za genetsko testiranje sa najvećim stepenom: abakavir (HLA), klopidoogrel (CYP2C19), fluoropirimidini (dihidropirimidin dehidrogenaza, DPD), tiopurini (TPMT), irinotekan (UGT1A1), kodein (CYP2D6) i cisplatin (TPMT).¹⁴ Za većinu lijekova koji se danas koriste farmakogenomsko testiranje je samo informativno.⁵

Internacionalni PGENI projekat (engl. Pharmacogenetic for Every Nation Initiative), koordinisan od strane Univerziteta Sjeverna Karolina u SAD-u, ima za cilj da pomogne inkorporaciju genomskih podataka u odluci prilikom primjene lijekova, u svakoj zemlji koja je dio ovog projekta, kao i kreiranje preporuka koje bi bile specifične za svaku zemlju jer populacije imaju različitu frekvenciju farmakogenomskih markera.⁵

BUDUĆNOST PERSONALIZOVANE MEDICINE I FARMAKOGENOMIKE

Iako je medicina oduvijek suštinski bila „personalizovana“, prilagođena svakom pacijentu, personalizovana medicina danas koristi modernu tehnologiju i znanja iz oblasti molekularne genetike i genomike, omogućujući viši stepen personalizacije, koji će voditi ka značajnom napretku kliničke medicine.³

Uspješna primjena farmakogenomskog testiranja u cilju individualizacije terapije će biti omogućena ubrzanim razvojem novih tehnologija za sekvenciranje genoma. Kompletно sekvenciranje humanog genoma je ultimativni test, koji bi, uz prihvatljivu cijenu, mogao da promijeni budućnost farmakogenomskog testiranja.⁵ Konstantnim smanjivanjem cijene genomskog sekvenciranja može se očekivati da će pacijenti imati u svojim zdravstvenim kartonima kompletan genotip, što će lekarima omogućiti ne samo farmakogenomsku informaciju, već i druge informacije značajne za koncept personalizovane medicine.⁶ Većina studija koja je procjenjivala isplativost favorizovala je farmakogenomsko testiranje.¹⁵

U budućnosti, ako hoćemo da razumijemo funkcionalne implikacije genskog polimorfizma, moramo se usredsrediti i izvan kodirajućih sekvenci genoma, s obzirom da ove sekvence čine samo 1,5% čitavog genoma.⁹ Trenutno nam nedostaje veliki dio informacija o varijacijama u odgovoru na lijekove, a koje je potrebno da razumijemo i koristimo. Može se reći da smo tek na početku našeg razumijevanja odnosa varijacija sekvenci genoma i klinički relevantnih varijacija u odgovoru na lijekove, te su potrebne nove velike studije.^{9,11}

Nema sumnje da ćemo se uskoro suočiti sa stotinama i hiljadama potencijalno signifikantnih varijanti za svaki gen. I ako razvijemo efikasne metode da bi odredili koja varijanta genske sekvence ili strukturna varijanta ima funkcionalnu implikaciju, nemoguće je sve informacije zapamtiti. Stoga će biti neophodni sofisticirani bioinformatički sistemi, ali i kompjuterski sistemi, koji će ovu informaciju prenijeti zdravstvenom timu, koji brine za pacijenta, na način da bude lako i brzo shvaćena i upotrijebljena.⁹

Ulažu se napori da se uključe podaci i iz drugih disciplina, kao što su transkriptomika (analiza RNK transkripta), epigenomika (analiza epigenetičkih modifikacija), proteomika (analiza ekspresije i modifikacije proteina) i metabolomika (analiza skupa malih molekula metabolita dobijenih iz ćelijskih metaboličkih procesa), u kombinaciji sa genomikom (analiza genoma), da bi se vidjelo da li će nam to pomoći u donošenju bolje terapijske odluke, a što bi dovelo do transformacije farmakogenomike u tzv. „farmako-omiku“. Važno je uključiti i druge vrste informacija koje mogu pomoći u optimizaciji i individualizaciji farmakoterapije.^{1,9,16}

Integracija pomenutih disciplina i njihovih baza podataka sa genomikom je značajan izazov. Tako se već sada mogu koristiti podaci o egzomskoj i RNK sekvenci, tj. povezati ge-

nomika i transkriptomika radi boljeg razumijevanja terapijskih meta kod tumora. Integracija se počinje sprovoditi i u psihijatriji. Može se početi sa određivanjem metabolita koji je najviše povezan sa psihijatrijskim fenotipom, koristeći metabolomiku, izvesti klinička ispitivanja (engl. Genome Wide Association Studies, GWAS), da bi se identifikovali geni povezani sa koncentracijom metabolita, i onda funkcionalno validirati te gene i njihove jednonukleotidne polimorfizme. Ovi primjeri nam pokazuju da će u budućnosti biomarkeri odgovora na lijekove sumirati podatke genomike, transkriptomike i proteomike, tj. da ćemo koristiti „farmako-omiku“, da nam pomogne u optimizaciji i individualizaciji terapije.⁹

Na kraju, može se reći da je budućnost medicine u realizaciji ideje personalizovane medicine.⁵ Uprkos izazovima, budućnost personalizovane medicine je obećavajuća zbog brzine napretka u ovoj oblasti i multidisciplinarnih napora da se efikasno implementira farmakogenomika u svakodnevnu kliničku praksu.¹⁷

ZAHVALNICA

Zahvaljujemo se prof. dr Oliveri Miljanović, pedijatru i kliničkom genetičaru, na podršci prilikom pisanja rada.

SUKOB INTERESA

Ne postoje sukobi interesa autora.

LITERATURA

1. Litman T. Personalized medicine - concepts, technologies, and applications in inflammatory skin diseases. *APMIS* 2019; 127: 386-424.
2. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril* 2018; 109: 952-63.
3. Vitezić D. Individualizacija liječenja i personalizirana medicina. U: Francetić I, Vitezić D, ur. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014: 228-30.
4. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. *Hum Genet* 2011; 130: 3-14.
5. Pavlović S, Zukić B, Petrović-Stojiljković M. Molecular genetic markers as a basis for personalized medicine. *J Med Biochem* 2014; 33: 8-21.
6. Babić N. Clinical pharmacogenomics and concept of personalized medicine. *J Med Biochem* 2012; 31: 281-86.
7. Vrhovac R. Ciljana terapija. U: Francetić I, Vitezić D, ur. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014: 231-36.
8. Grbović L, Radenković M, Đokić J, Gojković-Bukarica Lj, Dragović GJ. Nove farmakoterapijske strategije: farmakogenetika i genska terapija. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64: 707-13.
9. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: precision medicine and drug response. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1711-22.
10. Đorđević N, Janković S. Farmakogenetika – budućnost medikamentozne terapije. *Acta Med Medianae* 2007; 46: 57-62.
11. Jančić I, Arsenović Ranin N. Farmakogenetika i farmakogenomika – uticaj jednonukleotidnih polimorfizama na odgovor na lekove. *Arh Farm* 2015; 65: 367-77.
12. Božina N. Farmakogenomika – genski polimorfizam i primjena lijekova. U: Francetić I, Vitezić D, ur. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2014: 247-62.
13. Cicali EJ, Lemke L, Al Alshaykh H, Nguyen K, Cavallari LH, Wiisanen K. How to implement a pharmacogenetics service at your institution. *J Am Coll Clin Pharm* 2022; 5: 1161-75.
14. Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics guidelines: overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Front Pharmacol* 2021; 11: 595219.
15. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 112: 1318-28.
16. Auwerx C, Sadler MC, Reymond A, Kutalik Z. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: Milestones and future directions. *HGG Adv* 2022; 3: 100100.
17. Giri J, Moyer AM, Bielinski SJ, Caraballo PJ. Concepts driving pharmacogenomics implementation into everyday healthcare. *Pharmgenomics Pers Med* 2019; 12: 305-18.