

MINI SIMPOZIJUM NOVI TRENDovi U NEUROPATOFIZIOLOGIJI I NEUROFARMAKOLOGIJI: TERAPIJSKI CILJEVI I PERSPEKTIVE

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju

PERSONALIZOVANA MEDICINA U NEUROFARMAKOLOGIJI: ULOGA I PERSPEKTIVE FARMAKOGENETIKE

Janko Samardžić, Milica Branković

DOI: 10.5937/53_SNM250255

Savremena klinička praksa, u skladu sa principima medicine zasnovane na dokazima, sve više teži personalizovanom pristupu u lečenju pacijenata. Personalizovana medicina podrazumeva prilagođavanje terapijskih strategija individualnim genetičkim, biološkim i kliničkim karakteristikama svakog pacijenta, u cilju postizanja optimalne efikasnosti i bezbednosti terapije. U tom kontekstu, farmakogenetika se izdvaja kao ključna disciplina, omogućavajući bolje razumevanje interindividualnih razlika u terapijskom odgovoru. Dok farmakogenetika proučava uticaj pojedinačnih genskih varijacija, farmakogenomika ispituje uticaj kompletnog genoma na odgovor organizma na lekove. Posebno u oblasti neurofarmakologije, kompleksni i često heterogeni neuropsihijatrijski poremećaji zahtevaju personalizovani pristup. Naime, farmakogenetička testiranja omogućavaju identifikaciju genetičkih polimorfizama koji utiču na enzime uključene u metabolizam neuropsihofarmaka, kao što su CYP2D6 i CYP2C19, ali i na receptorske i transportne proteine, poput HTR2A, COMT i SLC6A4. Varijacije u ovim genima mogu usloviti različite nivoe efikasnosti i bezbednosti primenjenih lekova. Uvođenjem farmakogenetičkog testiranja u kliničku praksu, moguće je optimizovati izbor i doziranje lekova, čime se unapređuje efikasnost i bezbednost terapije. Ipak, izazovi, kao što su visoki troškovi testiranja i složena interpretacija rezultata, i dalje ograničavaju široku primenu. Pored toga, treba imati u vidu da je učinak leka kompleksan fenomen i pojedinačne mutacije u pojedinačnim genima ne mogu objasniti svu varijabilnost terapijskog odgovora. Uprkos preprekama, perspektive farmakogenetike u oblasti neurofarmakologije ostaju izuzetno ohrabrujuće. Farmakogenetička testiranja nedvosmisleno imaju veliki potencijal u razvoju lekova i individualizaciji terapije, te su neophodna dalja istraživanja da bi se ovaj potencijal u potpunosti primenio u kliničkoj praksi. U tom smislu, dalji razvoj genetičkih tehnologija, standardizacija protokola i integracija sa drugim „omiks“ disciplinama, poput transkriptomike i proteomike, gotovo izvesno će usmeriti farmakoterapijski pristup ka punoj implementaciji personalizovane i precizne terapije.

Ključne reči: personalizovana medicina, farmakogenetika, neurofarmakologija

Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet

UTICAJ STARENJA NA MULTIPLU SKLEROZU: BIOLOŠKI, KLINIČKI I TERAPIJSKI IZAZOVI

Jasmina Đuretić

DOI: 10.5937/53_SNM25025D

Rastuća prevalencija multiple skleroze (MS) delimično se pripisuje produženju životnog veka, jer sama bolest samo neznatno utiče na dužinu života i traje više decenija. Uočen je porast učestalosti kasnog (nakon 50. godine života) i veoma kasnog početka MS (nakon 60. godine života). Starenje utiče na klinički tok bolesti i osnovne patofiziološke mehanizme. Kod mlađih pacijenata dominira relapsno-remitentni oblik, dok je primarno-progresivna forma češća nakon 45. godine. Pokazano je da vreme početka progresije bolesti zavisi više od starosne dobi nego od dužine trajanja bolesti. Starenje i imunskog i nervnog sistema može doprineti progresiji MS, slabijem odgovoru na terapiju koja modifikuje prirodni tok bolesti ili većem riziku od neželjenih efekata primenjene terapije. Starenje posebno pogađa CD8+ T-limfocite. Međutim, izraženo je povećanje populacije citotoksičnih CD4+ T-limfocita kod starijih pacijenata sa MS. Pretpostavlja se da citotoksični CD4+ T-limfociti imaju manje značajnu ulogu u mehanizmima koji pokreću relapsnu bolest, a veću u održavanju inflamatornog procesa unutar centralnog nervnog sistema, što se smatra ključnim faktorom u razvoju progresivnog oblika bolesti. Takođe, uticaj starenja na poremećaj limfocitne funkcije može povećati rizik od infekcija prilikom korišćenja terapija koje modifikuju bolest. Starenje takođe remeti funkciju mikroglije, smanjuje ekspresiju CX3CR1 receptora na mikrogliji i povećava rizik od neuronskog oštećenja. Hronična neuroinflamacija u MS može dovesti do povećanja oksidativnog stresa, praćenog sekundarnim oštećenjem mitohondrija, što dovodi do ekscesnog stvaranja slobodnih radikala kiseonika i nedovoljnog stvaranja energije i konačno do oštećenja neurona. Uticaj starenja na mitohondrije doprinosi neurodegenerativnom procesu u MS. Razumevanje uloge starenja kod pacijenata sa MS moglo bi biti ključno za zaustavljanje progresije bolesti koja nije povezana sa relapsima. Nove terapijske strategije koje ciljaju senescentne ćelije imunskog i nervnog sistema imaju potencijal da podrže remijelinizaciju i neuroprotekciju.

Ključne reči: multipla skleroza, starenje, CD4+ T-limfociti, neuroinflamacija, mitohondrijska disfunkcija