

Medycyna zindywidualizowana i farmakogenomika w leczeniu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego — przyszłość farmakoterapii czy kolejne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej?

Tomasz Bochenek, Władysław Lason

Zakład Gospodarki Lekiem, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Tomasz Bochenek, Instytut Zdrowia Publicznego, ul. Grzegórzecka 20, 31-531 Kraków, mxbochen@cyf-kr.edu.pl

■ Abstract

The personalized medicine and the pharmacogenomics in treatment of central nervous system diseases – future of pharmacotherapy or next challenge for a health care system?

The concept of personalized medicine has become increasingly popular and even “fashionable” within recent years, although the idea of personalization had originated in medicine much earlier than it gained its current label. Providing a therapy which is tailored to needs of a particular patient has been facilitated in selected areas of medicine by successful translation of the human genome and the developments of modern diagnostics and pharmacology. The personalized medicine is an area of development of medical and social sciences. It is also taking position within the health care system and it requires the sound sources of financing. The authors analyze the current status of knowledge on personalized medicine from the health care system’s point of view and setting the special focus on diseases of the central nervous system, including epilepsy. The on-going R&D initiatives from the field of the pharmacogenomics and the personalized medicine have been also presented in this paper.

Key words: central nervous system, epilepsy, genetic diagnostics, health care system, personalized medicine, pharmaceuticals, pharmacogenetics, pharmacogenomics

Słowa kluczowe: diagnostyka genetyczna, farmakogenetyka, farmakogenomika, leki, medycyna zindywidualizowana, ośrodkowy układ nerwowy, padaczka, system opieki zdrowotnej

■ Wprowadzenie

Pomimo niekwestionowanego postępu w technikach diagnostycznych oraz w zakresie nowoczesnej farmakoterapii, opartej na znajomości molekularnych mechanizmów działania leków, skuteczność leczenia wielu schorzeń nie przekracza 70% przypadków. Od około 45 lat wyniki leczenia pacjentów w zaawansowanych etapach nowotworów piersi, jelita grubego, prostaty lub płuca zbytnio się nie zmieniły, pomimo zaś wydłużenia się

współczynników przeżycia pacjentów (od 20 do 30%), współczynniki wyleczenia wciąż pozostają na stałym poziomie [1]. Nieumiejętne lub nadmiernie schematyczne stosowanie leków może często prowadzić do wystąpienia groźnych dla zdrowia i życia chorego niepożądanych następstw. W Stanach Zjednoczonych rocznie notuje się 2,2 miliona hospitalizacji oraz ponad 100 000 zgonów mających związek z niepożądanymi działaniami leków, co powoduje straty ekonomiczne rzędu 100 miliardów USD. Każdego roku ponad 770 000 pacjentów ponosi uszczer-

bek na zdrowiu lub umiera w amerykańskich szpitalach z powodu niepożądanych działań leków [2, 3], a szkodliwe działania leków były w 1994 r. czwartą główną przyczyną śmierci w tym państwie [4]. Powyższe dane dobrze obrazują skalę problemu, który dotyczy nie tylko chorych hospitalizowanych, ale także leczonych ambulatoryjnie czy przebywających w ośrodkach pomocy społecznej. Znaczne różnice w indywidualnej odpowiedzi pacjenta na ten sam lek i w tej samej dawce przyczyniły się do powstania medycyny zindywidualizowanej. Stosowane w niej postępowanie lecznicze uwzględnia odmienności osobnicze, determinowane profilem genetycznym konkretnego pacjenta, a ponadto możliwe jest w niej trafniejsze przewidywanie odpowiedzi na leczenie. Choć pojęcie medycyny zindywidualizowanej zaczęło się rozpowszechniać w sposób szczególnie intensywny od końca lat 90. XX wieku, to jednak spersonalizowane podejście nie było przecież obce medycynie o wiele wcześniej. Już Hipokratesowi (460–370 r. p.n.e.) przypisuje się stwierdzenie: „Znacznie ważniejsze jest wiedzieć, co za osoba ma daną chorobę, niż to, jaką chorobę ma dana osoba”. Zmienne osobnicze niewątpliwie utrudniają wdrażanie sztywnych procedur stosowania leków, ale znane jest również powiedzenie kanadyjskiego lekarza Sir William Oslera (1849–1919): „Gdyby nie było tak ogromnej różnorodności pomiędzy ludźmi, medycyna byłaby jedynie nauką, nie zaś sztuką” [5]. Najważniejsze założenia medycyny zindywidualizowanej obejmują diagnozowanie chorób we wczesnych stadiach, prawidłowe rozpoznawanie schorzeń oraz ocenę indywidualnej podatności na choroby – głównie oparte na znajomości czynników genetycznych i innych biomarkerów. Zatem celem medycyny zindywidualizowanej jest skuteczniejsze zapobieganie chorobom dzięki ich wczesnemu wykrywaniu oraz adekwatny dobór terapii, w tym również poprzez precyzyjne dostosowanie rodzaju i dawki leków dla pacjenta. Można oczekiwać, że upowszechnienie medycyny zindywidualizowanej pozwoli także na zwiększenie efektywności systemu opieki zdrowotnej.

Korzyści, jakie oferuje medycyna zindywidualizowana, zawierają się w integrowaniu informacji genomowej z opieką medyczną w celu zaoferowania zindywidualizowanej oceny ryzyka zachorowania, badań przesiewowych, zaleceń dotyczących zmiany stylu życia oraz – jeśli to możliwe – także leków pomagających w zmniejszeniu ryzyka zachorowania. Jej rozpowszechnienie nastąpiło w krajach rozwiniętych w ostatnich latach. W Stanach Zjednoczonych miał w tym dużą zasługę kontrowersyjny marketing, skierowany bezpośrednio do konsumenta (pacjenta) przez firmy diagnostyczne oferujące informację o indywidualnym ryzyku zachorowania na powszechnie występujące choroby, a także o możliwych do zastosowania terapiach farmakologicznych. Informacja ta opierała się na badaniach genetycznych oferowanych na zasadach komercyjnych [6, 7]. Niedawno problematyka prewencji opartej na podstawach genetycznych, również należącej do medycyny zindywidualizowanej, odbiła się głębokim echem poprzez doniesienia medialne o prewencyjnym poddaniu się zabiegowi podwójnej mastektomii przez popularną aktorkę Angelinę Jolie. Podejmując w wieku

37 lat swoją decyzję, znalazła własne 87-procentowe ryzyko zachorowania na raka piersi i 50-procentowe na raka jajnika, związane z posiadaniem wadliwego genu *BRCA1* [8]. Matka aktorki zmarła z powodu raka piersi w wieku 56 lat, w kilka zaś dni po decyzji aktorki przyszedł doniesienia medialne o śmierci, z tego samego powodu, jej 61-letniej ciotki. Informacje te podniosły społeczną świadomość genetycznych uwarunkowań chorób i roznieciły dyskusję na temat sposobów wykorzystywania informacji genetycznej, jak również dostępu do badań genetycznych. Dostępność pacjentów do badań tego rodzaju wciąż nie jest łatwa, natomiast dla wielu osób mogą się one okazać całkiem niedostępne z powodu wysokich kosztów (w Stanach Zjednoczonych – ponad 3000 USD). Wiedza naukowa na temat wpływu, jaki osobista informacja genomowa może mieć na zachowania jednostek i faktycznie uzyskiwane wyniki zdrowotne, jest wciąż skąpa. Wiele poglądów na ten temat kształtuje się jedynie na podstawie spekulacji [6].

Genetyczne podstawy medycyny zindywidualizowanej

Różna odpowiedź na lek zależy od wieku pacjenta, płci, masy ciała, stanu zdrowotnego, stadium choroby, diety, używek, wysiłku fizycznego, interakcji lekowych oraz innych czynników. W okresie od lat 50. do 90. ubiegłego wieku udział czynnika genetycznego w skuteczności i bezpieczeństwie farmakoterapii próbowano ustalić za pomocą farmakogenetyki. Jest to nauka, która zajmuje się genetycznie zdeterminowanymi różnicami w odpowiedzi organizmu na leki i bada przeważnie mutacje pojedynczych genów, które zmieniają reakcje organizmu na substancję leczniczą. Historia odkryć farmakogenetycznych notuje takie sukcesy, jak odkrycie przyczyny nadwrażliwości na suksametonium, wolnej lub szybkiej acetytacji izoniazydu, nadwrażliwości na wazopresynę, przyczynę złośliwej hipertermii, nietolerancji fruktozy, oporności na mefenytoinę czy niewrażliwości na insulinę [9]. Silnym bodźcem rozwoju nauk badających zagadnienia na styku farmakologii i genetyki było w 2001 r. ukończenie projektu *Human Genome Project*, mającego na celu poznanie ludzkiego genomu, czyli całej informacji genetycznej żywego organizmu. Także inne programy naukowe (np. *Genome-Wide Association Studies*) zmierzające do identyfikacji genetycznych czynników ryzyka powszechnych chorób pozwoliły na wyodrębnienie nowej gałęzi farmakologii klinicznej – farmakogenomiki. Przedmiotem badań farmakogenomiki jest poszukiwanie związku między różnicami w sekwencji genomowej a indywidualną odpowiedzią pacjenta na lek. Celem jest podniesienie efektywności leków, zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia skutków ubocznych, w tym teratogenności, i w konsekwencji obniżenie kosztów leczenia [10]. W ramach farmakogenomiki mieszczą się działania określane nazwami: *risk reduction strategies*, *targeted therapies*, *resistance testing*, *doses optimizing*. Ponadto farmakogenomika może być pomocna przy projektowaniu nowych leków. Terminy „farmakogenetyka” i „farmakogenomika” niekiedy bywają używane w sposób zamienny. Obie te dyscypliny tworzą podstawy naukowe medycyny zindywidualizowanej, której motto brzmi: *The*

right dose of the right drug to the right patient at the right time. Termin „medycyna zindywidualizowana” jest zresztą definiowany współcześnie na wiele sposobów. W 2012 r. grupa badaczy skupionych w sekcji *Personalized Medicine Special Interest Group*, działającej przy *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) zaproponowała, aby medycyną zindywidualizowaną nazywać wykorzystywanie informacji genetycznej lub informacji dotyczącej innych biomarkerów, mające na celu poprawę bezpieczeństwa, skuteczności i wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów, poprzez wydajniej zaplanowaną stratyfikację ryzyka, profilaktykę, farmakoterapię dostosowaną do potrzeb pacjenta oraz zarządzanie procesem terapeutycznym [11].

Obecnie przyjmuje się, że człowiek posiada od 30 000 do 40 000 genów, przy czym 1,1% genomu to eksony, 24% – introny, 75% zaś stanowi sekwencja międzygenowa. Genetyczna różnorodność osobnicza obejmuje 0,1% całej sekwencji genomu. Genetycznym podłożem tej różnorodności są w znacznym stopniu polimorfizmy genetyczne, z którymi mamy do czynienia, jeśli w populacji występują dwa lub więcej alleli w określonym *locus* z częstością większą niż 1%. Polimorfizmy są wynikiem mutacji w sekwencji DNA i mogą występować jako polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single-nucleotide polymorphism* – SNP) oraz polimorfizmy powtórzeń wielokrotnych. SNP są to dwualleliczne, najczęściej występujące warianty sekwencji DNA (w całym DNA jest 30 mln SNP). Są one akceptowanymi biomarkerami w analizie asocjacji i sprzężenia alleli. Obecność SNP w sekwencji kodującej może (lecz nie musi) skutkować zmianą sekwencji aminokwasowej białka, natomiast w sekwencjach niekodujących SNP wpływa na ekspresję transkryptów. Polimorfizm powtórzeń wielokrotnych jest wieloalleliczny, dotyczy około 10% genomu i fragmentów niekodujących DNA. Allele różnią się liczbą jednostek powtarzalnych, takich jak minisatelity (zmienna liczba powtórzeń tandemowych, w których powtarzający się fragment zawiera co najmniej 25 nukleotydów) oraz mikrosatelity (polimorfizm krótkich powtórzeń tandemowych dwu- i czteronukleotydowych) [12].

Metody farmakogenomowej diagnostyki dzielą się na proste i złożone [13]. Do pierwszej grupy należą PCR-RFLP, AS-PCR, TaqMan PCR i Invader, które umożliwiają genotypowanie SNP, inne rodzaje genotypowania oraz kwantyfikację mRNA. Natomiast metody złożone obejmują techniki określane jako *linear arrays*, *microsphere arrays*, *high-density oligonucleotide arrays*, *electrophoretic sequencing*, a także genotypowanie, kwantyfikację mRNA, sekwencjonowanie i resekwencjonowanie DNA. Wykorzystywane są takie techniki, jak reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (*restriction fragment length polymorphism* – RFLP), chipy genowe (*gene chips*) i mikromacierze DNA (*microarrays*) oraz reakcja ligacji oligonukleotydów (*oligonucleotide ligation assay* – OLA). Powyższe metody umożliwiają dokonanie szybkiej analizy całego genomu i określenie polimorficznych genów kodujących białka biorące udział w reakcjach na leki. Ogromne usłu-

gi w oznaczeniach farmakogenomicznych oddaje zastosowanie mikromacierzy. Do identyfikacji polimorfizmów genów enzymów metabolizujących leki wystarczy kropla krwi pacjenta, a czas analizy nie przekracza 8 godzin. Metody poszukiwania genów związanych z padaczką obejmują analizę sprzężeń (określanie markerów genetycznych współdziedziczących z padaczką), analizę asocjacji (określanie współwystępowania padaczki ze specyficznymi allelami) oraz klonowanie pozycyjne, czyli chromosomowa lokalizacja genu. Blisko umiejscowione do SNP są wspólnie dziedziczone CNV (*copy number variation*) – szeroko rozpowszechnione w genomie duże insercje i delecje DNA, odgrywające rolę zarówno w zmienności ekspresji genów, jak również w ewolucji. Oczekiwania względem praktycznych zastosowań farmakogenomiki są równie duże, jak tempo rozwoju genetyki. Ocenia się, że przyrost postępów wiedzy genetycznej jest pięciokrotnie większy od postępu technologicznego w świecie informatyki, opisanego prawem Moore’a, mówiącym, że liczba tranzystorów w układzie scalonym wzrasta dwukrotnie w ciągu jednego roku [5].

■ Znaczenie zróżnicowania genetycznego w doborze farmakoterapii na przykładzie leczenia padaczki

Do najobszerniej opisanych w literaturze naukowej należą zastosowania osiągnięć farmakogenomiki i medycyny zindywidualizowanej w diagnostyce i leczeniu chorób onkologicznych, co nie oznacza, że w innych dziedzinach medycyny mają one znaczenie mniejsze. Badania farmakogenomiczne w padaczce są uzasadnione przez wysoki wskaźnik rozpowszechnienia tej choroby i wysokie koszty jej leczenia, częstą lekooporność, różną odpowiedź na lek, możliwość stosowania rzetelnych metod oceny kontroli napadów i działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych. Populacja chorych na padaczkę w Europie sięga 6 mln osób, koszty leczenia zaś 18 mld EUR rocznie [14, 15]. Projekt EPICURE (*Functional Genomics and Neurobiology of Epilepsy: a basis for new therapeutic strategies*, www.epicure-project.eu/home.aspx; dostęp: 16.08.2013) wykazał, że delecja fragmentu chromosomu 15, zawierającego przynajmniej 7 genów, w tym gen kodujący receptor nikotynowy CHRNA7, zwiększa ryzyko uogólnionej padaczki idiopatycznej [16]. Geny kandydujące kodują białka biorące udział w procesach farmakokinetycznych (transportery leków, enzymy metabolizujące), farmakodynamicznych (receptory, kanały jonowe, enzymy, białka regulatorowe, wtórne przekaźniki) oraz nadwrażliwości na leki (czynniki immunologiczne) [17]. W zakresie badań farmakogenomicznych błonowych transporterów leków opisano asocjacje lekooporności w padaczce z genotypem 3435CC genu *MDR1/ABCB1* [18, 19], jednak inni badacze nie potwierdzili istnienia takiej zależności [20]. Nierozstrzygnięta, choć intensywnie badana jest także rola polimorfizmów genów *mrp1*, *mrp2* i *octn2* [21, 22]. Więcej miarodajnych wyników uzyskano, analizując enzymy metabolizujące leki przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza określając polimorfizmy izoenzymów cytochromu CYP2C19 i/lub CYP2C9. Wykryto obniżenie

hydroksylacji fenytoiny, redukcję klirensu fenobarbitalu oraz zmniejszenie szybkości eliminacji fenytoiny [23]. Ponadto stwierdzono obniżony metabolizm S-mefenytoiny, asocjację polimorfizmu CYP2C9 ze wzrostem maksymalnej dawki fenytoiny oraz obniżoną biotransformację kwasu walproinowego przy udziale izoenzymów CYP2C9*2 oraz CYP2C9*3 [24]. Ważnym celem poszukiwań w tym zakresie jest zmienność genetyczna miejsc uchwytu leków przeciwpadaczkowych; w obrębie kanałów jonowych i receptorów neuroprzekazników [25]. Wykryto asocjację polimorfizmu w intronie 5 (-91) genu kodującego podjednostkę alfa zależnego od potencjału kanału sodowego SCN1A ze wzrostem maksymalnych dawek karbamazepiny, fenytoiny i walproinianu [24]. W patomechanizmach padaczki dominującą rolę przypisuje się obniżeniu transmisji GABA-ergiczej, w której uczestniczą jonotropowe receptory GABA A, stąd zaskakującym wynikiem było wykrycie asocjacji polimorfizmu g1r65a w metabotropowym receptorze GABA B ze wzrostem ryzyka rozwoju padaczki skroniowej i lekooporności [26]. Powyższe wyniki wskazywały na możliwe przyczyny obniżonej skuteczności działania leków przeciwpadaczkowych. Polimorfizmy genetyczne odgrywają niepoślednią rolę także w działaniach niepożądanych leków przeciwpadaczkowych, m.in. w nadwrażliwości na te substancje. Przemawiają za tym wyniki badań wskazujących na asocjację między allelami TNF2 genu czynnika martwiczego nowotworów TNF α i nadwrażliwością na karbamazepinę [27]. Udowodniono również istnienie asocjacji między allelami HLA-B*1502 i zespołem Stevensa-Johnsona u chińskich pacjentów leczonych karbamazepiną [28]. Wśród głównych problemów farmakogenomiki padaczki podkreśla się wczesną fazę badań (zbadano tylko niektóre geny kandydujące), wieloczynnikowy charakter padaczki i odpowiedzi na lek (obniża to wartość predykcyjną pojedynczych testów) oraz rozbieżne rezultaty badań asocjacji [29]. Do tych trudności przyczyniają się czynniki etniczne, różna liczba badanych, heterogenność padaczki i ograniczenia interpretacyjne analiz SNP [30]. Pojawia się pytanie: czy informacja genetyczna rzeczywiście pomaga w praktyce leczenia padaczki? Dotychczas genotypowanie ułatwiało neurologom leczenie rzadkich zespołów chorobowych, takich jak padaczka określana mianem *Dravet's severe myoclonic epilepsy*. Jest ona związana z mutacją podjednostki zależnego od napięcia kanału sodowego SCN1A i w jej leczeniu należy unikać stosowania antagonistów kanałów sodowych. Genotypowanie wspomaga również leczenie odmiany określanej jako padaczka Lafory (*progressive myoclonic epilepsy of Lafora*), w której występują mutacje w laforynie (fosfatazie) i ubikwitynowej E3 ligazie, pomocna zaś w leczeniu jest gentamycyna. Jednak pojawiają się też argumenty, że genotypowanie nie ma wpływu na wynik leczenia powyższych zespołów chorobowych, a ich charakterystyka kliniczna i odpowiedź na leki były dobrze poznane wcześniej. Do tej pory nie udowodniono, że obecność określonej mutacji ma rzeczywiście wartość predykcyjną [31, 32]. Przewidywane kierunki rozwoju farmakogenomiki biorą pod uwagę badania interakcji wielu wariantów genetycznych z czyn-

nikami egzogennymi, prospektywne badania kliniczne międzyinstytutowe na dużych i fenotypowo adekwatnych grupach pacjentów, opracowanie lepszych testów diagnostycznych i obniżenie kosztów genotypowania oraz stworzenie mapy SNP o dużej rozdzielczości [33, 34]. Następane etapy rozwoju farmakogenomiki, istotne dla rozwoju medycyny spersonalizowanej, to wprowadzenie do diagnostyki klinicznej technik analizowania proteomu oraz zmian epigenetycznych [35, 36]. Zwolennicy badań farmakogenomicznych padaczki oczekują, że w przyszłości odegrają one znaczącą rolę w racjonalnym leczeniu, pomagając w wyborze efektywnego leku, dawkowania, minimalizacji skutków ubocznych, skróceniu czasu leczenia i obniżeniu jego kosztów.

Indywidualizacja farmakoterapii innych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego

Potencjalną rolę farmakogenomiki podkreśla się w diagnostyce i leczeniu innych, poza padaczką, przewlekłych chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak schizofrenia i depresja [37, 38]. Obydwie choroby psychiczne charakteryzują się dużym rozpowszechnieniem, natomiast w ich etiologii istotną rolę wydają się odgrywać czynniki genetyczne, środowiskowe i psychospołeczne. Jedną z ciekawszych koncepcji tłumaczących podłoże biologiczne tych chorób kładzie nacisk na zaburzoną interakcję ośrodkowego układu nerwowego z układem odpornościowym. Ponad wszelką wątpliwość stwierdzono, że cytokiny o budowie glikoproteinowej, wytwarzane głównie przez komórki immunokompetentne, mogą zmieniać czynność mózgu, bezpośrednio modulując procesy neuroprzekaznictwa lub regulując aktywność układu dokrewnego. We krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z depresją lub schizofrenią stężenia cytokin wykazują duże różnice w porównaniu z ich zawartością u osób zdrowych, jednak nie wyjaśniono mechanizmu tych zmian, a zwłaszcza udziału w nich czynnika genetycznego. Z powyższych powodów analizę polimorfizmów genów kodujących interleukiny u chorych na depresję oraz schizofrenię można uznać za celową. Fakty z badań klinicznych i eksperymentalnych wskazują na istotną rolę cytokin prozapalnych w rozwoju chorób psychicznych, co uzasadnia prowadzenie badań nad znaczeniem polimorfizmów genów kodujących cytokiny w patomechanizmach schizofrenii i depresji. W ostatnich latach potwierdzono udział określonych polimorfizmów genów interleukiny beta, interleukiny 2, interferonu gamma oraz interleukiny 4 w patogenezie schizofrenii paranoidalnej. Ponadto uzyskano dowody, że polimorfizmy genów kodujących interleukinę 2, TNF α oraz interferon gamma mogą sprzyjać wystąpieniu dużego zaburzenia depresyjnego, nawracającego. Wykazano, że jednoczesne występowanie określonych alleli cytokin zwiększa ryzyko wystąpienia schizofrenii paranoidalnej lub dużego zaburzenia depresyjnego, nawracającego. Udowodniono, że polimorfizm genu interferonu gamma wpływa na przebieg zarówno schizofrenii, jak i depresji, występowanie zaś funkcjonalnych polimorfizmów genów dla cytokin może częściowo tłumaczyć

opisywane wcześniej zmiany stężeń tych białek we krwi chorych [39, 40]. Analizowano zależności pomiędzy polimorfizmami genów cytokin a czasem trwania i wystąpienia choroby oraz zależności od płci. Stwierdzono, że polimorfizm -174 genu *IL-6* oraz -1082 genu *IL-10* nie mają znaczenia w patomechanizmach schizofrenii paranoidalnej, mogą natomiast odgrywać pewną rolę w podłożu choroby afektywnej jednobiegunowej. Wykazano także znamienne różnice w rozkładzie genotypów oraz alleli polimorfizmów genów powyższych cytokin między kobietami a mężczyznami, przy czym obraz ten jest szczególnie złożony, a nawet przeciwny w przypadkach depresji jednobiegunowej. Ponadto ustalono, że różne genotypy genu *IL-6* oraz *IL-10* stanowią czynniki zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby afektywnej jednobiegunowej u kobiet i mężczyzn oraz wykazano związek pomiędzy nasileniem objawów depresji a obecnością genotypu CC dla polimorfizmu -174 genu *IL-6*. Uzyskane wyniki wskazują na ogromną złożoność biologicznego podłoża schizofrenii i choroby afektywnej jednobiegunowej, w którym cytokiny wydają się jednymi z wielu sumujących się czynników środowiskowych, genetycznych i epigenetycznych [39]. Przedmiotem badań farmakogenetycznych leków przeciwdepresyjnych są polimorfizmy genów związanych z neuroprzekaźnictwem serotonergicznym i noradrenergicznym. Wyniki badań asocjacyjnych pozwoliły stwierdzić związek polimorfizmu genu kodującego transporter serotoniny z rezultatem leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Przypuszcza się, że wyniki badań farmakogenomicznych pozwolą w przyszłości przewidywać skuteczność leku przeciwdepresyjnego oraz ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych [41].

■ Międzynarodowa współpraca i polskie osiągnięcia w dziedzinie medycyny zindywidualizowanej

Warto w tym miejscu podkreślić, że medycyna zindywidualizowana jest tematem badawczym Konsorcjum Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum oraz Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, w ramach tworzenia Krajowych Naukowych Ośrodków Wiodących (KNOW). Utworzenie wspomnianego konsorcjum stwarza możliwość podjęcia kompleksowych i wieloaspektowych badań, których celem jest wyjaśnienie patomechanizmów schorzeń stanowiących narastający problem współczesnej cywilizacji oraz zaproponowanie, opartych na uzyskanych wynikach, nowych strategii terapeutycznych i zdrowotnych. Medycyna zindywidualizowana może mieć szczególne znaczenie w zapobieganiu, diagnostyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych, które w najbliższych latach, według Krajowego Programu Badań (2011), stanowią największe zagrożenie zdrowotne dla populacji Polski. W szczególności są to choroby układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu), nowotwory złośliwe, choroby metaboliczne, choroby psychiczne, choroby ośpiewne, alergie, uzależnienia, stres psychospołeczny i ból przewlekły. Obniżona wydolność biologicznych mechanizmów adaptacyjnych

starzejącego się społeczeństwa i narażenie na czynniki stresowe przekłada się na rosnącą zapadalność na powyższe wymienione choroby. Dotychczasowe działania zmierzające do wyjaśnienia powiązań między stresem, starzeniem i chorobami metabolicznymi czy neurologicznymi przyniosły umiarkowane rezultaty i nie zaowocowały przełomowymi odkryciami. Niepowodzenia te można tłumaczyć ogromną złożonością badanych zjawisk, zwłaszcza na poziomie komórkowym i molekularnym. Badanie tych mechanizmów przebiega często fragmentarycznie i jednostronnie, dlatego duży nacisk kładzie się obecnie na koordynację działań w ramach międzynarodowych projektów. Wyjaśnienie patomechanizmów tych schorzeń oraz opracowanie nowych terapii wpisują się w priorytety badawcze programów ramowych Unii Europejskiej, tj. Genomika i Biotechnologia dla Zdrowia Człowieka czy Zwalczenie Chorób Mózgu, i odpowiadają priorytetom Amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH) oraz Amerykańskiego Narodowego Instytut Uzależnień Lekowych (NIDA). Ponadto projekty ukierunkowane na medycynę zindywidualizowaną w chorobach cywilizacyjnych są zgodne z założeniami Europejskiego Partnerstwa Innowacyjnego dla Aktywnego i Zdrowego Starzenia się (*European Partnership Innovation on Active and Healthy Aging*).

■ Pozycja farmakogenomiki i medycyny zindywidualizowanej w systemie opieki zdrowotnej

Równie istotne, jak w medycynie klinicznej, jest miejsce farmakogenomiki w systemie opieki zdrowotnej. Bezdyskusyjnie pozytywne z punktu widzenia organizatorów i płatników świadczeń zdrowotnych są takie skutki rozwoju medycyny spersonalizowanej, jak zmniejszenie NNT (*number needed to treat*), ograniczenie zużycia kosztownych leków u pacjentów nieodpowiadających na leczenie, unikanie kosztów leczenia przewidywalnych działań ubocznych, poprawa stopnia, w jakim pacjent stosuje się do zaleceń terapeutycznych (*adherencja*; *compliance*) i poprawa ogólnych wyników leczenia wskutek lepszego doboru pacjentów. Zwiększa się pewność dotycząca prognozy leczenia pacjenta i przyszłych wyników zdrowotnych, co ułatwia podejmowanie kolejnych decyzji terapeutycznych [11].

Jednakże nie tylko pozytywne skutki wiążą się z rozwojem farmakogenomiki i medycyny spersonalizowanej. Zaopatrywanie w leki stanowi bardzo kosztowny element ochrony zdrowia, tak więc indywidualizacja medycyny może potencjalnie stwarzać problemy w sprawiedliwym dostępie do kosztownych świadczeń opieki zdrowotnej. Co więcej, genetyczne metody prognozowania oraz analizy kosztów i korzyści mogą wykluczać poszczególnych pacjentów jako beneficjentów określonych, kosztownych świadczeń. Medycyna zindywidualizowana przenosi punkt ciężkości opieki zdrowotnej z leczenia i reakcji na chorobę na prewencję, co wymaga nowych rozwiązań organizacyjnych w systemie opieki zdrowotnej. Opiera się ona na zespołach i działaniach interdyscyplinarnych oraz integruje różne technologie medyczne. To z kolei narzuca profesjonalistom medycznym konieczność zdobywania

nowej wiedzy i kształcenia ustawicznego, a więc zwiększa ich obciążenie pracą. Zwraca się także uwagę, że genetyczne prognozowanie ryzyka może pociągać za sobą poważne skutki prawne, jak np. rozstrzygnięcie kwestii, czy test farmakogenomiczny mógł zapobiec pogorszeniu zdrowia lub śmierci chorego. Nie mniej ważne są także aspekty bioetyczne i ekonomiczne farmakogenomiki oraz te związane z organizacją opieki zdrowotnej. Podnoszone są takie problemy, jak przyznawanie dostępu do świadczeń określonym grupom etnicznym, obowiązek wykonywania w przyszłości analiz farmakogenetycznych w związku z przepisywaniem leku przez lekarza, prawo zlecenia badań genomicznych, wymóg przeprowadzania testów farmakogenetycznych przed rejestracją leków oraz ochrona prywatności danych genetycznych, które mogą służyć w diagnostyce, rokowaniu oraz wywierać wpływ na kwestie związane z ubezpieczeniami zdrowotnymi. Rozwój medycyny zindywidualizowanej wiąże się z nieuchronnym wzrostem kosztów badań diagnostycznych, wśród których są również te z wynikami fałszywie dodatnimi. Rozwój diagnostyki i badań przesiewowych może być niezależnym motorem wzrostu wydatków i przyrastania liczby pacjentów. Wraz z rozwojem technik molekularnych są podejmowane działania legislacyjne dla badań farmakogenomicznych. Można tu wspomnieć o dwóch dokumentach, z których pierwszy zatytułowany jest *Guidance for industry. Pharmacogenomic data submissions* (autorstwa amerykańskiej *Federal Drug Administration*), drugi zaś *Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework* (autorstwa *European Medicines Agency*) [42, 43]. Postępy biologii molekularnej być może pozwolą w przyszłości na włączenie do arsenału medycyny zindywidualizowanej nie tylko genomiki i proteomiki, lecz także innych dziedzin, tj. transkryptomiki czy metabolomiki. Poszerzone w ten sposób zostaną możliwości diagnostyczne i zwiększy się skuteczność oraz bezpieczeństwo farmakoterapii, na pewno jednak pojawią się także nowe problemy natury ekonomicznej i etycznej.

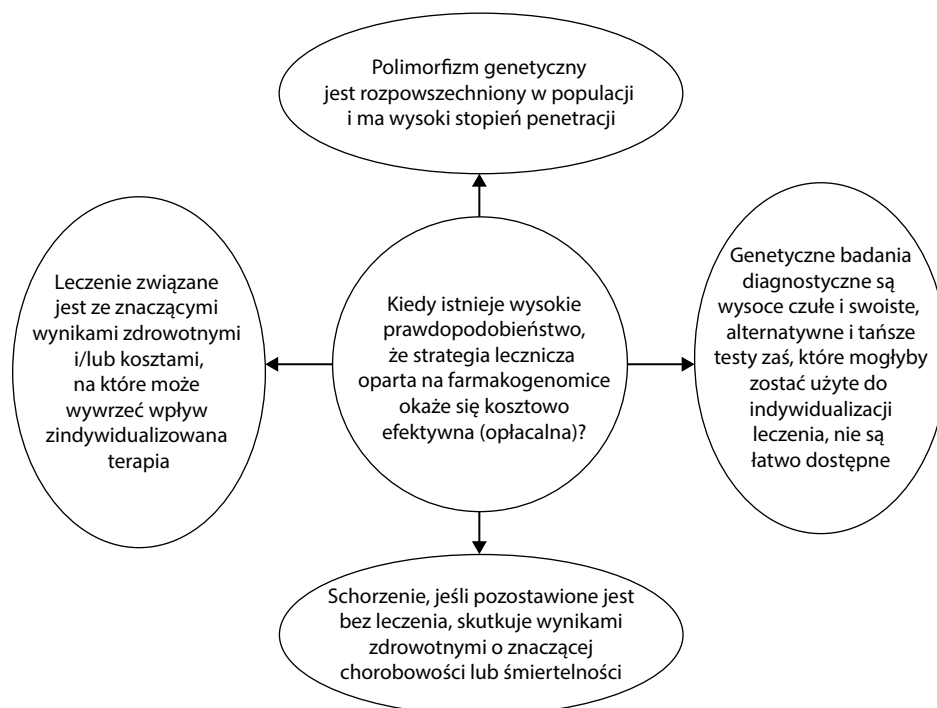
Dotychczas opublikowano stosunkowo niewiele prac naukowych dotyczących nastawienia społeczeństwa do przeprowadzania badań genetycznych w ramach systemu opieki zdrowotnej. Gollust i wsp. przeprowadzili w Stanach Zjednoczonych analizę grupy 369 osób, które pytano o motywację do przeprowadzania badań genetycznych, zrozumienie korzyści i ryzyka płynącego z tych badań, skłonność do dzielenia się wynikami z placówkami medycznymi, a także o świadomość zagadnień dotyczących medycyny zindywidualizowanej [6]. Wyniki wskazują, że najistotniejszym czynnikiem skłaniającym do przeprowadzania badań przesiewowych może być ciekawość własnych genów (dla 81% badanych), chęć poznania ryzyka zachorowania na określone choroby (78%) i możliwość dowiedzenia się, co można zrobić dla poprawienia swojego stanu zdrowia (78%). Osoby ankietowane były zainteresowane przede wszystkim testowaniem genetycznym z zakresu chorób serca, cukrzycy, a następnie nowotworów. Co ciekawe, pewna niewielka liczba ankietowanych wskazała także na chorobę Alzheimera, pomimo że uprzednio ogół uczestników otrzymał

informację, że to schorzenie neurodegeneracyjne nie jest objęte badaniem, w którym uczestniczą. Większość uczestników zdawała sobie sprawę, że informacja genetyczna nie determinuje całkowicie tego, czy w przyszłości zachorują na określoną chorobę, oraz że zachorowanie i przebieg chorób zależą od wielu czynników, nie zaś jedynie od zestawu własnych genów.

W wielu współczesnych systemach opieki zdrowotnej coraz częściej staje się obowiązująca zasada, że warunkiem zapewnienia finansowania nowej technologii medycznej przez tzw. płatników trzeciej strony (budżet państwa, kasy chorych, ubezpieczycieli publicznych lub prywatnych itp.) jest przejście przez proces oceny technologii medycznych (*Health Technology Assessment – HTA*). Dotyczy to szczególnie różnych form farmakoterapii, zwłaszcza tych najbardziej kosztownych, związanych z podawaniem nowych leków oryginalnych. Wymagane jest udowodnienie takiej relacji między uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi a ponoszonymi kosztami (określenie kosztów efektywności; *cost-effectiveness*), która będzie akceptowalna dla płatnika. Nie inaczej dzieje się z technologiami mieszczącymi się w kategorii medycyny spersonalizowanej, a więc również lekami związanymi z osiągnięciami farmakogenetycznymi. Już w 2004 r. Flowers i Veenstra przeanalizowali różne czynniki, które mogą wpływać na potencjalne koszty efektywności (opłacalność) strategii leczniczej z zakresu medycyny spersonalizowanej opartej na wiedzy farmakogenomicznej, i wyodrębnili wśród nich dotyczące: genów, genetycznego testu diagnostycznego, schorzenia i metody jego leczenia [44]. Związane z tym główne uwarunkowania sprzyjające uzyskaniu wysokiej opłacalności przedstawia **Rycina 1**. Do czynników związanych z genami należy prewalencja określająca, ile osób posiada określoną cechę genetyczną, i penetracja genu odzwierciedlająca związek między genotypem a fenotypem. Im bardziej jest rozpowszechniony określony wariant allelu i im wyższa penetracja genu, tym większe prawdopodobieństwo, że strategia lecznicza okaże się opłacalna, ponieważ jej stosowanie będzie dotyczyć większej populacji. Z charakterystyką badania genetycznego, mającą wpływ na opłacalność technologii medycznej opartej na wiedzy farmakogenomicznej, związane są takie cechy, jak czułość (zdolność testu do wykrywania poszukiwanych wariantów genów; prawdopodobieństwo, że test będzie miał wynik pozytywny, gdy pacjent posiada poszukiwany wariant genu; *sensitivity*), swoistość (zdolność testu do wykrywania genów natywnych; prawdopodobieństwo, że pacjent bez odmiennego wariantu genu w teście diagnostycznym uzyska wynik negatywny; *specificity*) i koszty. Podwyższone prawdopodobieństwo opłacalności technologii farmakogenomicznej w tym przypadku jest uzależnione od wysokiej czułości i swoistości testu diagnostycznego, a także od szybkości jego wykonania i względnie niskiej ceny. Jeżeli chodzi o cechy schorzenia, to powinno ono wykazywać się odpowiednio wysoką prewalencją, istotnym wpływem na jakość życia pacjenta oraz wysokimi kosztami leczenia przy zastosowaniu konwencjonalnych metod leczenia. Natomiast strategia lecznicza oparta na wiedzy farmakogenomicznej powin-

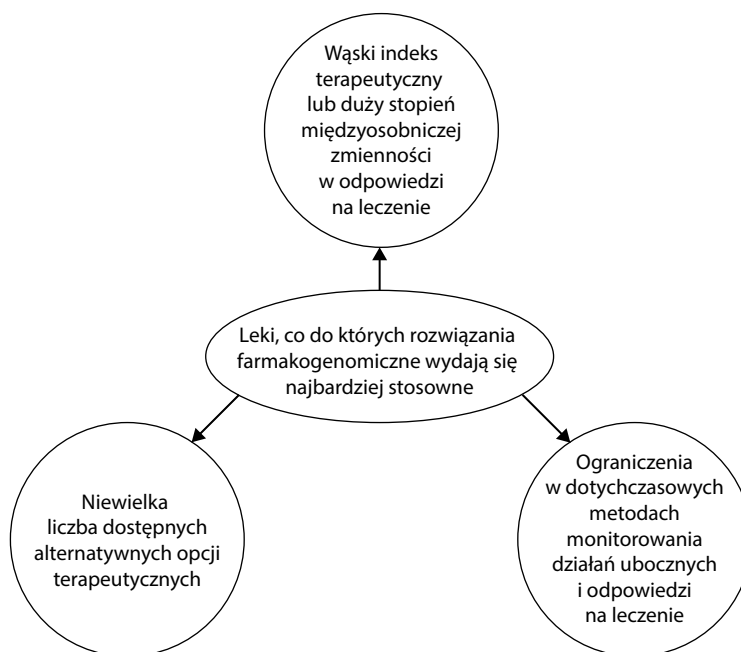
na skutkować redukcją działań ubocznych, które znacząco wpływają na jakość życia lub przeżycie pacjentów, albo znaczącą poprawą jakości życia lub zwiększeniem przeżycia w porównaniu z zastosowaniem alternatywnych metod leczenia. Uzyskaniu wysokiej opłacalności sprzyja także dotychczasowy brak lub duże trudności

w monitorowaniu odpowiedzi na stosowane dotąd leki, a także zerowe lub ograniczone koszty inkrementalne zastosowania strategii farmakogenomicznej. Zaproponowano także zestaw tych cech leków, które w najwyższym stopniu sprzyjają wdrażaniu rozwiązań opartych na wiedzy farmakogenomicznej (**Rycina 2**).



Rycina 1. Zestawienie uwarunkowań sprzyjających uzyskaniu przez strategię leczniczą opartą na wiedzy farmakogenomicznej cechy wysokiej opłacalności.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Flowers C.R., Veenstra D., *The Role of Cost-Effectiveness Analysis in the Era of Pharmacogenomics*, „Pharmacoeconomics” 2004, 22, 8: 481–493.



Rycina 2. Cechy leków sprzyjające wdrażaniu technologii farmakogenomowych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Flowers C.R., Veenstra D., *The Role of Cost-Effectiveness Analysis in the Era of Pharmacogenomics*, „Pharmacoeconomics” 2004, 22, 8: 481–493.

Uważa się, że analizy z zakresu ekonomiki zdrowia i oceny wyników zdrowotnych (*health economics and outcomes research* – HEOR), obejmujące również farmakoekonomikę i ocenę technologii medycznych, mogą sprzyjać właściwemu posługiwaniu się farmakogenomiką przez różnych interesariuszy wewnątrz systemu opieki zdrowotnej [11]. Analizy te mogą służyć do oceny potencjalnej wartości rozwiązań opartych na farmakogenomice już we wczesnych etapach jej rozwoju – poprzez modelowanie kosztów efektywności opracowywanego właśnie zindywidualizowanego lekarstwa i analizę wartości informacji (*value of information analyses* – VOI) pozwalającą na redukcję niepewności co do korzyści, szkód i kosztów związanych z nową metodą leczenia. Producenci testów diagnostycznych mogą dzięki temu sprawniej ustalać priorytety inwestycyjne oraz decydować o kontynuacji lub zaprzestaniu prowadzenia dalszych badań i zbierania informacji. Producenci leków mogą decydować np. o konieczności opracowania towarzyszących farmakoterapii testów diagnostycznych, które pozwolą zidentyfikować docelowe, precyzyjnie określone grupy pacjentów. Generowanie klinicznych dowodów naukowych wspierających diagnostykę genetyczną i farmakogenomikę jest obecnie dosyć trudne. Nie jest łatwo odpowiednio wcześnie określić kliniczną wartość biomarkerów. Terminologia diagnostyczna jest dosyć skomplikowana, „hermetyczna” i zrozumiała przez wąskie grono specjalistów, co nie ułatwia komunikacji (słowniczek podstawowych terminów z zakresu farmakogenomiki i medycyny zindywidualizowanej jest zawarty w **Tabeli I**). Wymagania formalne względem technik diagnostycznych są zmienne w poszczególnych państwach, a często nawet w obrębie jednego z nich.

Bodźce do przeprowadzania badań potwierdzających wysoką wartość testów diagnostycznych są dosyć ograniczone, zwłaszcza jeśli porówna się je ze stosowanymi dla leków. Brakuje jasnych i spójnych standardów badań oraz wymogów stawianych przez płatników lub placówki lecznicze. Z tych względów wyraźna staje się potrzeba opracowania tzw. dobrych praktyk w zakresie wytwarzania informacji naukowej związanej z farmakogenomiką. Można odnotować pewne inicjatywy w tym zakresie, jak np. wytyczne amerykańskich organizacji *American Society of Clinical Oncology* lub *National Institutes of Health*; jednakże daleko jest jeszcze do ogólnosięgowych standardów. Podobnie potrzebne jest identyfikowanie dobrych praktyk dotyczących modelowania ekonomicznego obejmującego farmakogenomikę oraz opracowanie wytycznych oceny ekonomicznej, które uwzględniałyby specyfikę farmakogenomiki i medycyny spersonalizowanej. Znaczącą rolę gra tutaj szczególnie złożoność problematyki i różnorodność typów pierwotnych badań i analiz dostarczających informacji do modeli. Najprawdopodobniej należy również zwrócić uwagę na potrzebę nowelizacji obecnych wytycznych przeprowadzania HTA i kryteriów decyzyjnych, tak aby uwzględniały one zagadnienia medycyny zindywidualizowanej. Zasady finansowania badań diagnostycznych z zakresu medycyny zindywidualizowanej mają swoją specyfikę i są najczęściej odmienne od tych, które dotyczą leków. Nierzadko koszty tych badań pokrywają firmy farmaceutyczne dostarczające leków stosowanych w związku z badaniami. Uważa się, że w przyszłości dużą rolę w finansowaniu będzie odgrywać ustalanie ceny opartej na wartości (*value-based pricing*) i to pomimo że do chwili obecnej opisano jeszcze niewiele tego

Termin	Objaśnienie
allel	określona wersja genu w określonym miejscu na chromosomie
chromosom	upostaciowany materiał genetyczny w obrębie komórki, składający się z DNA, RNA i białek
ekson (egzon)	odcinek genu kodujący określoną sekwencję aminokwasów w cząsteczce białka
epigenetyka	nauka zajmująca się analizą dziedzicznych cech, które nie opierają się na sekwencji DNA
farmakogenetyka	nauka zajmująca się badaniem wpływu pojedynczych genów na reakcje organizmu na podawane leki
farmakogenomika	nauka zajmująca się badaniem wpływu całego genomu na reakcje organizmu na podawane leki
fenotyp	ogół cech organizmu odzwierciedlających uzewnętrznianie się cech genetycznych
gen	jednostka dziedziczności zapisana w strukturze kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) i warunkująca powstawanie określonych białek oraz kwasu rybonukleinowego (RNA)
genom	zestaw genów zawartych w podstawowym zestawie chromosomów
genotyp	informacja genetyczna zawarta w chromosomach
intron	część sekwencji genu niekodująca białka
locus	miejsce w chromosomie, które zajmuje gen
metabolomika	nauka zajmująca się badaniem ogółu metabolitów (metabolomu)
nukleotyd	podstawowy budulec kwasów nukleinowych (DNA i RNA)
polimorfizm genetyczny	występowanie określonej odmiennej postaci genu przynajmniej u 1% przedstawicieli populacji
proteom	ogół białek w komórce
transkryptomika	nauka zajmująca się badaniem transkryptomu (zestawu przenośnikowego RNA; mRNA)

Tabela 1. Słowniczek podstawowych terminów z zakresu farmakogenomiki i medycyny zindywidualizowanej.

Źródło: Opracowanie własne.

rodzaju przykładów. Taka metodyka finansowania może mieć duże znaczenie zwłaszcza w przypadku istnienia na rynku wielu konkurujących z sobą testów diagnostycznych stosowanych w związku z podawaniem leków cechujących się uzależnioną genetycznie odpowiedzią na leczenie, a jednocześnie posiadających status generyków (np. antagoniści witaminy K, tamoksyfen lub karbamazepina). Pojawianiu się nowatorskich metod finansowania musi towarzyszyć dostosowanie skomplikowanego nazewnictwa testów, opierającego się na rozbudowanej terminologii genetycznej i biochemicznej, do potrzeb i możliwości zrozumienia przez płatników – tak aby byli oni w stanie właściwie oceniać niezbędne im informacje o cechach i różnicach pomiędzy testami.

Podsumowanie

Skuteczność leczenia wielu schorzeń jest wciąż niezadowolająca, pomimo rozwoju technik diagnostycznych i nowoczesnej farmakoterapii, opartej na znajomości molekularnych mechanizmów działania leków. Postępy w genetyce i farmakologii, a także w najnowszych dyscyplinach z ich pogranicza, takich jak farmakogenetyka i farmakogenomika, tworzą obecnie solidne podstawy rozwoju medycyny zindywidualizowanej. Ocenia się, że przyrost postępów wiedzy genetycznej jest obecnie pięciokrotnie większy od postępu technologicznego w świecie informatyki. Spersonalizowane podejście do pacjenta ma znaczenie w diagnostyce i leczeniu wielu chorób ośrodkowego układu nerwowego, a zwłaszcza padaczki, w której badania farmakogenomiczne są uzasadnione wysokim wskaźnikiem rozpowszechnienia choroby, wysokimi kosztami leczenia, częstą lekoopornością, zróżnicowaną odpowiedzią na leki, a także możliwością stosowania rzetelnych metod oceny kontroli napadów i działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych. Zwolennicy badań farmakogenomicznych padaczki oczekują, że w przyszłości odegrają one znaczącą rolę w racjonalizacji leczenia tej choroby. Potencjalnie dużą rolę mogą odegrać badania farmakogenomiczne także w leczeniu i diagnostyce innych przewlekłych chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak schizofrenia i depresja. Należy się też spodziewać, że najbliższe lata przyniosą wiele obiecujących metod postępowania terapeutycznego, przygotowanych na podstawie szybko rosnącej wiedzy genetycznej i mających zastosowanie w zapobieganiu, diagnostyce i leczeniu wielu innych chorób cywilizacyjnych. Jednakże będąc nadzieją i przyszłością farmakoterapii, medycyna spersonalizowana przynosi również wiele wyzwań dla systemu opieki zdrowotnej. Mieszczą się one w zakresie ekonomiki zdrowia i farmakoekonomiki, oceny technologii medycznych, etyki, prawa i organizacji świadczeń zdrowotnych. Wskazuje się m.in. na możliwość podnoszenia kosztów diagnostyki i leczenia; wzrost liczby pacjentów i ryzyko wykluczenia niektórych z nich jako beneficjentów określonych świadczeń; konieczność zmian organizacyjnych, kładących większy nacisk na działania prewencyjne; a także nasilenie wymogu ustawicznego kształcenia personelu medycznego. Właściwemu posługiwaniu się farmakoge-

nomiką przez różnych interesariuszy wewnątrz systemu opieki zdrowotnej mogą sprzyjać analizy z zakresu ekonomiki zdrowia i oceny wyników zdrowotnych (HEOR).

Piśmiennictwo

1. Clark A.E., *Sequence Thyself: Personalized Medicine and Therapies for the Future*. 2012 Yale Healthcare Conference. „Yale Journal of Biology and Medicine” 2012; 85: 421–424.
2. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S. et al., *Adverse drug events in hospitalized patients*. „JAMA” 1997; 277(4): 301–306.
3. Cullen D.J., Sweitzer B.J., Bates D.W. et al., *Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units*. „Crit. Care Med.” 1997; 25(8): 1289–1297.
4. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N., *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. „JAMA” 1998; 279(15): 1200–1205.
5. Lee M.-S., Flammer A.J., Lerman L.O., Lerman A., *Personalized Medicine in Cardiovascular Diseases*. „Korean Circ. J.” 2012; 42: 583–591.
6. Gollust S.E., Gordon E.S., Zayac C., Griffin G., Christman M.F., Pyeritz R.E., Wawak L., Bernhardt B.A., *Motivations and perceptions of early adopters of personalized genomics: perspective from research participants*. „Public Health Genomics” 2012; 15: 22–30.
7. Burke W., Psaty B.M., *Personalized medicine in the era of genomics*. „JAMA” 2007; 298: 1682–1684.
8. Urzędowska M., *Angelina Jolie poddała się podwójnej mastektomii*. „Mam nadzieję, że inne kobiety skorzystają z mojego doświadczenia”, „Gazeta Wyborcza” 14.05.2013; http://wyborcza.pl/1,75477,13904518,Angelina_Jolie_poddała_sie_podwójnej_mastektomii_.html; dostęp: 8.06.2013.
9. Milejski P., Orzechowska-Juzwenko K., *Genetycznie uwarunkowane zaburzenia reakcjofarmakodynamicznych i ich kliniczne znaczenie*. „Pol. Tyg. Lek.” 1986; 41: 1641–1645.
10. Sankar R., *Teratogenicity of antiepileptic drugs: role of drug metabolism and pharmacogenomics*. „Acta Neurol. Scand.” 2007; 116: 65–71.
11. Faulkner E., Annemans L., Garrison L., Helfand M., Holtorf A.-P., Hornberger J., Hughes D., Li T., Malone D., Payne K., Siebert U., Towse A., Veenstra D., Watkins J., for Personalized Medicine Development and Reimbursement Working Group, *Challenges in the Development and Reimbursement of Personalized Medicine – Payer and Manufacturer Perspectives and Implications for Health Economics and Outcomes Research: A Report of the ISPOR Personalized Medicine Special Interest Group*. „Value in Health” 2012; 15: 1162–1171.
12. Vignal A., Milan D., San Cristobal M., Eggen A., *A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics*. „Genet. Sel. Evol.” 2002; 34(33): 275–305.
13. Roden D.M., Altman R.B., Benowitz N.L., Flockhart D.A., Giacomini K.M., Johnson J.A., Krauss R.M., McLeod H.L., Ratain M.J., Relling M.V., Ring H.Z., Shuldiner A.R., Weinshilboum R.M., Weiss S.T., *Pharmacogenetics Research Network*. „Ann. Intern. Med.” 2006; 145(10): 749–757.
14. Borowicz K.K., Furmanek-Karwowska K., Sawicka K.M., Morawska M., Gołyska D., Zarczuk R. et al., *Mechanizmy*

- oporności na leki w padaczce. „Epileptologia” 2008; 16: 123–132.
15. Szoeki C.E., Newton M., Wood J.M., Goldstein D., Berkovic S.F., O'Brien T.J. et al., *Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review*. „Lancet Neurol.” 2006; 5: 189–196.
 16. Helbig I., Mefford H.C., Sharp A.J., Guipponi M., Fichera M., Franke A.T. et al.: 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. „Nat. Genet.” 2009; 41(2): 160–162.
 17. Białecka M., Hnatyszyn G., Bielińska-Cymerman J., Drożdżik M., *Znaczenie polimorfizmu genu MDR-1 w patogenie i leczeniu padaczki lekoopornej*. „Neurol. Neurochir. Pol.” 2005; 39: 476–481.
 18. Siddiqui A., Kerb R., Weale M.E., Brinkmann U., Smith A., Goldstein D.B. et al., *Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1*. „N. Engl. J. Med.” 2003; 348: 1442–1448.
 19. Tate S.K., Sisodiya S.M., *Multidrug resistance in epilepsy: a pharmacogenomic update*. „Expert Opin. Pharmacother.” 2007; 8: 1441–1449.
 20. Sills G.J., Mohanraj R., Butler E., McGindie S., Collier L., Wilson E.A. et al., *Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment*. „Epilepsia” 2005; 46: 643–647.
 21. Leschziner G., Jorgensen A.L., Andrew T., Pirmohamed M., Williamson P.R., Marson A.G. et al., *Clinical factors and ABCB1 polymorphisms in prediction of antiepileptic drug response: a prospective cohort study*. „Lancet Neurol.” 2006; 5: 668–676.
 22. Leschziner G.D., Andrew T., Leach J.P., Chadwick D., Coffey A.J., Balding D.J. et al., *Common ABCB1 polymorphisms are not associated with multidrug resistance in epilepsy using a gene-wide tagging approach*. „Pharmacogenet. Genomics” 2007; 17: 217–220.
 23. Mann M.W., Pons G., *Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy: a review*. „CNS Drugs” 2007; 21: 143–164.
 24. Tate S.K., Depondt C., Sisodiya S.M., Cavalleri G.L., Schorge S., Soranzo N.: Genetic predictors of the maximum dose patients receive during clinical use of the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. „Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.” 2005; 102: 5507–5512.
 25. Ferraro T.N., Dlugos D.J., Buono R.J., *Challenges and opportunities in the application of pharmacogenetics to antiepileptic drug therapy*. „Pharmacogenomics” 2006; 7: 89–103.
 26. Gambardella A., Manna I., Labate A., Chifari R., La Russa A., Serra P. et al., *GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy*. „Neurology” 2003; 60: 560–563.
 27. Pirmohamed M., Liu K., Chadwick D., Park B.K., *TN-Falpa promotor region gene polymorphisms in carbamazepine hypersensitive patients*. „Neurology” 2001; 56: 890–896.
 28. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S., Hsieh M.S., Yang L.C., Ho H.C., Wu J.Y., Chen Y.T., *Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome*. „Nature” 2004; 428(6982): 486.
 29. Józwiak S., Lasoń W., Bijak M., Kotulska K., *Postępy w badaniach nad genetyką molekularną padaczki*. „Neurol. Neurochir. Pol.” 2005; 39: 497–507.
 30. Kwan P., Baum L., Wong V., Ng P.W., Lui C.H., Sin N.C. et al., *Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese*. „Epilepsy Behav.” 2007; 11: 112–117.
 31. Delgado-Escueta A.V., Bourgeois B.F., *Debate: Does genetic information in humans help us treat patients? PRO-genetic information in humans helps us treat patients. CON-genetic information does not help at all*. „Epilepsia” 2008; 49 (supl. 9): 13–24.
 32. Depondt C., Shorvon S.D., *Genetic association studies in epilepsy pharmacogenomics: lesson learnt and potential applications*. „Pharmacogenomics” 2006; 7: 731–745.
 33. Petrovski S., Szoeki C.E., Sheffield L.J., D'Souza W., Huggins R.M., O'Brien T.J., *Multi-SNP pharmacogenomic classifier is superior to single-SNP models for predicting drug outcome in complex diseases*. „Pharmacogenet. Genomics” 2009; 19(2): 147–152.
 34. Crino P.B., *Gene expression, genetics, and genomics in epilepsy: some answers, more questions*. „Epilepsia” 2007; 48 (supl. 2): 42–50.
 35. Johnson M.D., Floyd J.L., Caprioli R.M., *Proteomics in diagnostic neuropathology*. „J. Neuropathol. Exp. Neurol.” 2006; 65: 837–845.
 36. Chaurand P., Sanders M.E., Jensen R.A., Caprioli R.M.: Proteomics in diagnostic pathology: profiling and imaging proteins directly in tissue sections. „Am. J. Pathol.” 2004; 165: 1057–1068.
 37. Rybakowski J., *Farmakogenomika – nowe podejście do farmakoterapii zaburzeń psychicznych*. „Farmakoter. Psychiat. Neurol.” 2001; 4: 313–321.
 38. Suchanek R., Owczarek A., Paul-Samojedny M., Kowalczyk M., Kucia K., Kowalski J., *BDNF val66met polymorphism is associated with age at onset and intensity of symptoms of paranoid schizophrenia in a Polish population*. „J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.” 2013; 25(1): 88–94.
 39. Paul-Samojedny M., Kowalczyk M., Suchanek R., Owczarek A., Fila-Daniłow A., Szczygiel A., Kowalski J., *Functional polymorphism in the interleukin-6 and interleukin-10 genes in patients with paranoid schizophrenia – a case-control study*. „J. Mol. Neurosci.” 2010; 42(1): 112–119.
 40. Paul-Samojedny M., Owczarek A., Kowalczyk M., Suchanek R., Palacz M., Kucia K., Fila-Daniłow A., Borkowska P., Kowalski J., *Association of interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), and TNF-alpha (TNFa) gene polymorphisms with paranoid schizophrenia in a Polish population*. „J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.” 2013; 25(1): 72–82.
 41. Hauser J., *Farmakogenomika leków przeciwdepresyjnych*. „Neuropsychiatria i Neuropsychologia” 2006; 1, 1: 43–48.
 42. FDA. *Guidance for Industry. Pharmacogenomic Data Submissions 2005: 25*; <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>; dostęp: 26.06.2013.
 43. EMA. *Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework 2009: 16*; <http://www.emea.europa.eu>; dostęp: 26.06.2013.
 44. Flowers C.R., Veenstra D., *The Role of Cost-Effectiveness Analysis in the Era of Pharmacogenomics*. „Pharmacoeconomics” 2004; 22 (8): 481–493.