

REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN  
ISSN 2224-5227

Volume 4, Number 302 (2015), 141 – 145

## PERSONALIZED MEDICINE AND PHARMACOGENETICS

K.D. Rakhimov<sup>1</sup>, G.B. Taukebayeva<sup>2</sup>, K.B. Taukebayev<sup>2</sup>, G.A. Amalbekova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of pharmacology and toxicology of the National academy of sciences of the Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup> Kazakh medical university of continuous education, Almaty, Kazakhstan  
assa2014@inbox.ru, krakhimov@rambler.ru

**Key words:** genome, DNA, personalized medicine, clinical pharmacogenetics, clinical pharmacology.

**Abstracts:** In recent years, one of the key areas of the clinical pharmacology and health services as a whole becomes personalized medicine. Despite the achievements of modern health care, unmet medical needs of the population require a qualitative increase in the effectiveness of pharmacotherapy. At the same time there is an extremely urgent problem of side effects and hypersensitive to drugs. An effective response to these challenges might be the implementation of personalized medicine approaches, purpose of which is to adapt the pharmacotherapy to specific patient characteristics. Early identification of the risks of a particular disease in a particular patient, and optimal medical care for him/her in the near future may become a reality. This will significantly increase the effectiveness of pharmacotherapy and reduce side effects of treatment, and reduces health care costs.

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОГЕНЕТИКА

К.Д. Рахимов<sup>1</sup>, Г.Б. Таукебаева<sup>2</sup>, К.Б. Таукебаев<sup>2</sup>, Г.А. Амалбекова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт фармакологии и токсикологии НАН РК,

<sup>2</sup> Казахский медицинский университет непрерывного образования

**Ключевые слова:** геном, ДНК, персонализированная медицина, клиническая фармакогенетика, клиническая фармакология.

**Абстракт:** В последние годы одним из ключевых направлений развития клинической фармакологии и здравоохранения в целом становится персонализированная медицина. Несмотря на достижения современной клинической фармакологии, неудовлетворенные медицинские потребности населения требуют качественного повышения эффективности фармакотерапии. При этом крайне актуальной является проблема побочных эффектов и индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов. Эффективным ответом на эти вызовы может стать внедрение подходов персонализированной медицины, задача которой состоит в том, чтобы адаптировать фармакотерапию к особенностям конкретных пациентов. Раннее выявление рисков возникновения того или иного заболевания у конкретного пациента, оптимальная для него врачебная помощь уже в ближайшей перспективе могут стать реальностью. Это значительно может, повысить эффективность фармакотерапии, и снизит побочные эффекты от лечения, а также сокращает расходы на здравоохранение. [2].

Сегодня в медицине, распространено, что врачи часто используют стратегию метода проб и ошибок, пока они не подбирают фармакотерапию, которая будет самой эффективной для их пациента. Современные лекарственные средства спасают миллионы жизней. Тем не менее, любой препарат не может быть одинаково эффективен для одного человека, даже если он отлично помог другим пациентам. Или это может вызвать серьезные побочные эффекты у одного пациента, а для другого фармакотерапия пройдет абсолютно безболезненно [7].

Возраст, образ жизни и общее состояние здоровье влияют на реакцию больного на прием лекарственных средств. Ученые работают под конкретными вариациями генов с ответами на конкретные препараты. [20]

С персонализированной медициной эта фармакотерапия может быть более определенно скроена к человеку и дать понимание, как их тело отреагирует на препарат и будет работать основываясь на информацию об их геноме. Личный генотип может позволить врачам иметь более подробную информацию, которая будет вести их в их решении в предписаниях фармакотерапии, которые будут более рентабельными и точными. «Фармакотерапия с определенным препаратом в правильной дозе на определенном пациенте» является описанием того, как персонализированная медицина затронет лечения в будущем. [1] Всемирная организация здравоохранения приводит такие факты: из онкологических больных от 30 до 80% не реагируют на традиционную терапию, из больных бронхиальной астмой — от 40 до 75, мигренью — 30-60, сахарным диабетом — 70-75%. Этот список очень большой. [9] Основная причина этой фармакотерапевтической проблемы в том, что многие средства направлены на симптомы, а не на причину, врачи нацеливаются на болезнь, а точнее на симптомы заболевания, и некоем образом на пациента, особенности которого обусловлены его уникальным геномом. Современные научные знания молекулярной биологии позволили в последние годы развиваться новому направлению, целевой фармакотерапии. Исследования направлены на поиск мишени, если не единственной, то одной из главных в том или ином заболевании. А создаваемые новые методы диагностики позволяют выяснить, поддается ли фармакотерапии заболевание конкретного пациента. Собственно, цель персонализированной медицины в том и состоит, чтобы найти нужное лекарство для конкретного человека на основании новых методов диагностики, а также оптимизировать схему фармакотерапии, буквально наблюдая, как исчезает болезнь. В ногу со временем развитие персонализированной медицины меняет и принципы работы клинических фармакологов во всем мире. Персонализированная медицина — в числе ведущих трендов мировой медицины: одни специализируются на создании инновационных препаратов и разрабатывают точно бьющие в цель лекарства, а следующие — новейшие диагностические системы [3].

В основе персонализированной медицины лежит стремление классифицировать представителей субпопуляции по принципу уникальной или непропорциональной чувствительности к определенному заболеванию или реакции на определенный метод фармакотерапии. Принцип «лечения больного, а не болезни» известен в медицинской практике еще со времен Гиппократа, однако именно в последнее десятилетие, благодаря достижениям в области молекулярных технологий и методах анализа данных, становится возможным развитие целого направления медицины, за которым, по мнению многих ведущих экспертов, будущее здравоохранения, клинической фармакологии и всех областей медицины, которые непосредственно взаимосвязаны с ранее указанными объектами медицины. [6]

Преимущества персонализированной медицины бесспорны, как для пациентов, так и для экономики здравоохранения. Так, например, использование химиотерапии может сократиться на 34%, если женщины, больные раком молочной железы, до начала лечения будут проходить генетический тест. Если пациенты с метастатическим колоректальным раком или раком простаты будут проходить тест на ген до начала фармакотерапии, затраты на здравоохранение в Казахстане снизятся в разы. [5]

**Клиническая фармакогенетика** — это научное направление клинической фармакологии, рассматривающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства [14]. Предметом изучения клинической фармакогенетики являются наследственные различия, выражающиеся в определенном фармакологическом ответе на лекарственные средства. Часть новой области персонализированной медицины представляет собой клиническая фармакогенетика, в основе которой лежит принцип прогнозирования эффективности лекарства перед его назначением. Прежде чем определить курс фармакотерапии, клиническая фармакогенетика даёт важную информацию о том, насколько лекарство поможет или повредит больному, прежде чем он начнёт его принимать. [15] С этой информацией, врач может подобрать дозу препарата или отменить его полностью и назначить другой препарат. [4]

Одним из таких тестов является исследование группы ферментов, которые отвечают за восприятие организмом более 30 видов лекарств, в том числе антидепрессантов, сердечных и химиотерапевтических препаратов. Например, организм некоторых людей, из-за их генетической

особенности не в состоянии усвоить лекарство достаточно быстро. Лекарства могут накапливаться в организме и вызывать серьезные побочные эффекты. И наоборот, некоторые люди усваивают эти лекарства слишком быстро — ещё до того как они начинают работать. [13]

В последние два десятилетия благодаря разработке метода полимеразной цепной реакции стало возможным выявлять и диагностировать такие маркеры у пациентов, то есть осуществлять фармакогенетическое тестирование. Фармакогенетическое тестирование позволяет прогнозировать фармакологический ответ на лекарственные средства и повысить эффективность и безопасность применения лекарственных средств, так как выявление соответствующего аллельного варианта у больного требует коррекции фармакотерапии (изменения дозы, кратности введения, пути введения, замены лекарственного средства и т. д.) [8]. Изучение генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, широко внедряется в клиническую практику во всех развитых странах. В настоящее время за рубежом производится разработка и внедрение генетических микрочипов (*microarray-technology*, ДНК-чипы), позволяющих выявлять одновременно целые серии аллельных вариантов, ответственных за изменение фармакологического ответа. Разработка и внедрение подобных методов является главной задачей нового направления клинической фармакологии — клинической фармакогеномики [11].

Генетическое тестирование может выявить людей с генетическими изменениями, таким образом, врачи могут принимать более обоснованные решения, тем самым увеличивая вероятность успешной фармакотерапии и свести к минимуму риск побочных эффектов лекарственных средств. [12] Несмотря на то, что клиническая фармакогенетика имеет многообещающие перспективы, она все еще находится на ранней стадии. Существуют миллионы генетических вариаций и на определение их может потребоваться большое количество времени. Ведутся исследования и вполне вероятно, что в недалёком будущем персонализированная фармакогенетика станет частью рутинной медицинской помощи. [2]

В Казахстане эта модель пока не получила должного распространения, но на наших глазах делаются первые шаги и касаются они онкологических заболеваний. Поэтому это является не только медицинской, но и острой социальной проблемой, ведь они превращает трудоспособных людей разной возрастной категории в инвалидов, прикованных к постели. В последние 10 лет наблюдается огромный прорыв в фармакотерапии онкологических заболеваний, снизить интенсивность патологического процесса даже в самых тяжелых случаях удастся с помощью новой фармакотерапии, которую надо подбирать для каждого пациента индивидуально в зависимости от его состояния, пола и возраста. У каждого человека есть уникальное изменение генома человека. [20] Хотелось бы отметить, что большая часть изменений генома между людьми не имеет никакого эффекта на здоровье, медицинские основы человека от наследственной изменчивости с поведением и влияниями от окружающей среды. [7]

Одним способом, которым биологическое изменение среди людей ясно дает понять о себе, является живой отклик к лекарствам: современная медицина работает только на одного из десяти дошкольников, лекарства от рака эффективны для 25% пациентов и лекарства от депрессии эффективны на 6 из 10 пациентов. [2]

Современные достижения в персонализированной медицине полагаются на технологию, которая подтверждает фундаментальную биологию пациента, ДНК, РНК или белок, который, в конечном счете, приводит к подтверждению болезни. Например, персонализированные методы медицины, такие как упорядочивающий геном, могут показать мутации в ДНК, которые влияют на болезни в пределах от муковисцедоза к раку. Другой метод, названный РНК-seq, может показать, какая РНК связана с определенными болезнями. В отличие от ДНК, уровни РНК изменяются в ответ на окружающую среду. Поэтому, упорядочивание РНК может показать более широкое понимание состояния здоровья человека. [18] Методы РНК-seq очень подобны упорядочивающему геному.

Для врачей, чтобы знать, связана ли мутация с определенной болезнью, исследователи часто проводят исследование, называемое как «Исследованием ассоциации Всего генома» (далее исследование). Данное исследование будет исследовать одну болезнь, и затем упорядочивать геном многих пациентов с той определенной болезнью, чтобы искать общие мутации в геноме. Мутации, которые быть связаны с болезнью и исследование, предназначено для того чтобы

диагностировать ту болезнь у будущих пациентов, смотря на их последовательность генома, чтобы найти ту же самую мутацию. В первом исследовании, проведенном в 2005г, были изучены пациенты с возрастной дегенерацией желтого пятна. При исследовании были обнаружены две различных мутаций, каждая из которых содержит только изменения только в одном нуклеотиде (данные изменения назвали Единственным Полиморфизмом Нуклеотида), которое было связано с возрастной дегенерацией желтого пятна. Исследование ассоциации всего генома было очень успешным при идентификации общей наследственной изменчивости, связанной с болезнями. С начала 2014 были закончены более чем 1300 исследований. [3]

Множественные гены комплексно влияют на вероятность заболевания многими общими и сложными болезнями. Персонализированная медицина может использоваться, для того чтобы предсказать риск человека определенной болезни, основанной на одной или даже нескольких генах. Этот подход использует ту же самую упорядочивающую технологию, чтобы сосредоточиться на оценке риска заболевания, позволяя врачу начать профилактическую фармакотерапию, прежде чем болезнь покажет себя у пациента. Например, если найдено, что мутация ДНК увеличивает риск человека развивающегося диабета 2 типа, этот человек может начать изменения образа жизни, которые уменьшат их возможности развивающегося диабета 2 типа в дальнейшей жизни. [17]

Достижения в персонализированной медицине создадут более объединенный подход к фармакотерапии, для определенного человека и их генома. Персонализированная медицина может предупредить болезнь и установление диагноза для более раннего вмешательства, и более эффективную разработку лекарственного средства и фармакотерапию.

Наличие способности смотреть на пациента на индивидуальной основе будет допускать более точный диагноз и определенный план фармакотерапии. Генотипирование - процесс получения последовательности ДНК человека при помощи биологических испытаний. При наличии подробного отчета о последовательности ДНК человека их геном может тогда быть по сравнению со справочным геномом, как этот проекта генома человека, чтобы оценить существующую наследственную изменчивость, которая может объяснить возможные болезни. [16] Генетика человека также играет большую информацию в том, как хорошо они поддаются определенной фармакотерапии, и поэтому, их генетическое содержание может изменить тип лечения, которое они проходят.

Аспект этого – клиническая фармакогенетика, при которой используется геном человека, чтобы обеспечить более информированный и сделанный на заказ рецепт на лекарство. Часто, лекарства прописаны с идеей, что это будет работать так же как на всех, поэтому в применении лекарственных средств, есть много факторов, которые нужно учитывать. Подробный отчет о генетической информации о человеке поможет предотвратить неблагоприятные события, назначать соответствующие дозировки и создать максимальную эффективность с рецептами на лекарственные средства, что значительно облегчит работу клинических фармакологов и врачей в целом. Фармакогенетика обрабатывает для открытия генетических вариантов, которые предсказывают, что неблагоприятные действия к определенному препарату. [12]

На сегодняшний день, очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать клинко-фармакологический ответ на фармакотерапию лекарственными средствами, и, следовательно, индивидуализировано подойти к выбору лекарственных средств и их режима дозирования, а в некоторых случаях и к тактике ведения пациентов. Именно поэтому клинко-фармакогенетическое тестирование в настоящее время рассматривается как один из важнейших инструментов персонализированной медицины.

#### ЛИТЕРАТУРА

[1] Abrahams, E. & Silver, M. (2010). The History of Personalized Medicine. In E. Gordon and S. Koslow (Eds.), Integrative Neuroscience and Personalized Medicine (3-16). New York, NY: Oxford University Press.

[2] National Research Council: Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. (2011). Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington, DC: The National Academies Press.

[3] Nebert D.W., Zhang G. Personalize medicine: temper expectations. Science 2012, 337(6097):910.

[4] Jain K.K. Nanobiotechnology and personalized medicine. Prog Mol Biol Transl Sci 2011; 104:325-54.

- [5] Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N Biotechnol* 2012; Mar 15. (Epub ahead of print).
- [6] Hamburg M.A., Collins F.S. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 301-304.
- [7] Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12:217-44.
- [8] Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmoller J. // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2005, Aug. — Vol. 4, № 8. - P. 639-647.
- [9] McLeod H. L., Evans W. E. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* -2001.- Vol. 41. - P. 101-121.
- [10] Meyer U. A. // *Lancet.* -2000. - Vol. 356. -P. 1667-1671.
- [11] *Pharmacogenomics* / ed. by Rothstein M. A. Willy-liss. New Jersey. - 2003. - 368 p.
- [12] Weber W. W. *Pharmacogenetics.* — Oxford: Oxford University Press. —1997.
- [13] Кукес В. Г. *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты.* — М.: Реафарм. — 2004. — 144 с.
- [14] Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В., Кукес В. Г. *Клиническая фармакогенетика / Под редакцией Кукеса В. Г., Бочкова Н. П.* — М.: Гэотар-Медиа. — 2007. — 248 с.
- [15] Середенин С. Б. *Лекции по фармакогенетике.* — М.: МИА. - 2004. - 303 с.
- [16] Evans W. E., McLeod H. L. // *N. Engl. J. Med.* -2003, Feb 6. - Vol. 348, № 6. - P. 538-549.
- [17] Gardiner S. J., Begg E. J. // *Pharmacogenet. Genom-ics.* - 2005, May. - Vol.15, № 5. - P. 365-369.
- [18] *Guidance for industry. Pharmacogenomics data submissions. FDA.* — March 2005.
- [19] Shannon BA, Cohen RJ, Garrett KL Tissuegen Pty Ltd, and UroPath Pty Ltd and Faculty of Medicine, University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia
- [20] Zalesky V.N., Movchan B.A. Personalized medicine: perspectives used of the nanobiotechnology

#### REFERENCES

- [1] Abrahams, E. & Silver, M. (2010). The History of Personalized Medicine. In E. Gordon and S. Koslow (Eds.), *Integrative Neuroscience and Personalized Medicine* (3-16). New York, NY: Oxford University Press.
- [2] National Research Council: Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. (2011). *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease.* Washington, DC: The National Academies Press.
- [3] Nebert D.W., Zhang G. Personalize medicine: temper expectations. *Science* 2012, 337(6097):910.
- [4] Jain K.K. Nanobiotechnology and personalized medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2011; 104:325-54.
- [5] Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N Biotechnol* 2012; Mar 15. (Epub ahead of print).
- [6] Hamburg M.A., Collins F.S. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 301-304.
- [7] Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12:217-44.
- [8] Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmoller J. // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2005, Aug. — Vol. 4, № 8. - P. 639-647.
- [9] McLeod H. L., Evans W. E. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* -2001.- Vol. 41. - P. 101-121.
- [10] Meyer U. A. // *Lancet.* -2000. - Vol. 356. -P. 1667-1671.
- [11] *Pharmacogenomics* / ed. by Rothstein M. A. Willy-liss. New Jersey. - 2003. - 368 p.
- [12] Weber W. W. *Pharmacogenetics.* — Oxford: Oxford University Press. —1997.
- [13] Кукес В.Г. *Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects.* - М.: Реафарм. - 2004. - 144 p. (in Russ.).
- [14] Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. *Clinical pharmacogenetics.* Ed. Kukes V.G., Bochkova N.P. - М.: GEOTAR Media. - 2007. - 248 p. (in Russ.).
- [15] Середенин С.Б. *Lectures on pharmacogenetics.* - М.: МИА. - 2004. - 303 p. (in Russ.).
- [16] Evans W. E., McLeod H. L. // *N. Engl. J. Med.* -2003, Feb 6. - Vol. 348, № 6. - P. 538-549.
- [17] Gardiner S. J., Begg E. J. // *Pharmacogenet. Genom-ics.* - 2005, May. - Vol.15, № 5. - P. 365-369.
- [18] *Guidance for industry. Pharmacogenomics data submissions. FDA.* — March 2005.
- [19] Shannon BA, Cohen RJ, Garrett KL Tissuegen Pty Ltd, and UroPath Pty Ltd and Faculty of Medicine, University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia
- [20] Zalesky V.N., Movchan B.A. Personalized medicine: perspectives used of the nanobiotechn

Поступила 15.07.2015 г.