



Precizna medicina u neuropedijatriji

Precision medicine in child neurology

Maša Malenica¹

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Pridruženi EpiCARE centar, Zagreb

Cljučne riječi

PERSONALIZIRANA MEDICINA; PRECIZNA MEDICINA;
FARMAKOGENETIKA; VELIKI PODATCI; EPILEPSIJA

Key words

PERSONALIZED MEDICINE; PRECISION MEDICINE;
PHARMACOGENETICS; BIG DATA; EPILEPSY

SAŽETAK. *Uvod:* Precizna medicina obuhvaća metode liječenja usmjerene prema potrebama individualnog bolesnika na osnovi genskih karakteristika, biomarkera, fenotipa ili psihosocijalnih karakteristika uz prilagođavanje medicinskih postupaka individualnim karakteristikama svakog bolesnika. *Diskusija:* Za uspješnost i učinkovitost precizne medicine postoji potreba za klasifikacijom bolesnika na osnovi podložnosti određenoj bolesti ili na osnovi odgovora na liječenje, čime se omogućava usmjeravanje preventivnih ili terapijskih intervencija za one koji će imati najveću korist. U neuropedijatriji precizna medicina zauzela je najčvršće mjesto u epilepsijama, a primjena se nalazi i u neuromišićnim i drugim bolestima. Sudjelujući u studijama i prikupljajući multidimenzionalne podatke o našim bolesnicima pomičemo granice precizne medicine kako bi sljedeće generacije ovaj novi koncept mogle još bolje definirati i upotrijebiti za veći broj bolesnika. *Zaključak:* Pred nama je još uvijek dug put do integracije precizne medicine u kliničku praksu. Visoka cijena liječenja, precizne informacije o riziku i koristi liječenja kao i konsenzus o standardizaciji evaluacije učinkovitosti pojedinog dijagnostičkog postupka ili metode liječenja još stoje kao neostvareni ciljevi precizne medicine prema kojima moramo težiti.

SUMMARY. *Introduction:* Precision medicine is defined as methods of treatment targeted towards needs of individual patient based on genetic characteristics, biomarkers, phenotype, or psychosocial characteristics with modifications of medical procedures to the individual needs of each patient. *Discussion:* To achieve success and efficacy of precision medicine there is a need for classifying patients based on their affinity to disease or based on their response to therapeutical interventions what enables focusing of preventive or therapeutical interventions to those who will benefit the most. In child neurology precision medicine is strongest in epilepsies, but the relevance is seen in neuromuscular and other diseases. By participating in clinical studies and collecting multidimensional data on our patients we move the limits of precision medicine to allow future generation to define this concept even better and to use it for even more patients. *Conclusion:* We still have a long way to full integration of precision medicine to clinical practice. High cost of treatment, precise information on risks and benefits of treatment, as well as consensus on standardization of efficacy evaluation for particular diagnostic procedure or treatment method still stand as goals of precision medicine that we need to strive to.

Od početka pisane povijesti liječnici promatraju svoje bolesnike, iskušavaju razne pristupe liječenju te izmjenjujući iskustva unaprjeđuju znanja i uspjehe prethodnih generacija. Smatra se da je u 5. st. p. n. e. Hipokrat izjavio da su ljudi različiti jedni od drugih te da ta individualnost utječe na njihovu predispoziciju k određenoj bolesti i određuje njihov odgovor na liječenje.¹ Tom idejom započinje medicina usmjerena na individualnu osobu, odnosno personalizirana medicina koja se kao takva izgrađivala stoljećima. U personaliziranoj medicini bolesniku se od dijagnoze do terapije pristupa kao pojedincu za razliku od precizne medicine gdje je naglasak na populacijskom pristupu uz korištenje velike količine podataka (eng. *big data*). U najnovijoj se povijesti pojavila rastuća zabrinutost da se termin „personalizirana medicina“ koristi u svrhu osnaživanja ideje da postoje sasvim personalizirani načini liječenja za svakog bolesnika, što nije istinito, te je američki Nacionalni znanstveni odbor (engl. *National Research Council*, NRC) upozorio na potrebu bolje

definicije.² Naziv „personalizirana medicina“ prestao je biti popularan nakon što je 2015. godine predsjednik Sjedinjenih Američkih Država (SAD-a) Barack Obama u svom predsjedničkom govoru najavio Nacionalnu inicijativu precizne medicine koja bi unaprijedila istraživanja u području preciznih lijekova, genskog testiranja i rijetkih bolesti, a također važno – ojačala uključenost bolesnika u studije i njihov dizajn. Prema ovoj se definiciji u sferu precizne medicine ušlo čim smo u našim odlukama o liječenju počeli koristiti podatke dobivene genetičkim ispitivanjima i prestali pristupati liječenju po principu „jedna veličina za sve“ unatoč heterogenosti etiologije bolesti. Upravo je zato precizna medicina definirana kao metode liječenja usmjerene prema potrebama individualnog bolesnika

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Maša Malenica, <https://orcid.org/0000-0003-4950-9038>,
Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: malenicamasa96@gmail.com

na osnovi genskih karakteristika, biomarkera, fenotipa ili psihosocijalnih karakteristika uz prilagođavanje medicinskih postupaka individualnim karakteristikama svakog bolesnika.³ Unatoč dobrom konceptu, za uspješnost i učinkovitost precizne medicine postoji potreba za klasifikacijom bolesnika u manje grupe, odnosno tzv. subpopulacije, na osnovi podložnosti određenoj bolesti ili na osnovi odgovora na liječenje, čime se omogućava usmjeravanje preventivnih ili terapijskih intervencija za one koji će imati najveću korist. Primjenom precizne medicine smanjujemo trošak liječenja, ali smanjujemo i broj osoba kod kojih očekujemo nuspojave liječenja bez terapijskog učinka.⁴ U neuropedijatriji precizna medicina zauzela je najčvršće mjesto u epilepsijama, a primjena se nalazi i u neuro-mišićnim i drugim bolestima. Sudjelujući u studijama i prikupljajući multidimenzionalne podatke o našim bolesnicima pomičemo granice precizne medicine kako bi slijedeće generacije ovaj novi koncept mogle još bolje definirati i upotrijebiti za veći broj bolesnika.

Prikupljanje i korištenje podataka u preciznoj medicini

Potreba za preciznom dijagnostikom i liječenjem jest srž bilo kojega dijela medicine, a rijetke i teške bolesti pedijatrijske dobi vođene kliničkim, etičkim, socijalnim, ali i financijskim imperativima dovele su do ogromnog porasta interesa upravo za ovo područje. Uspoređujući naš pristup u kompleksnoj medicinskoj situaciji i pravu „preciznu medicinu“ uviđamo da je razlika u stupnju točnosti i mogućnost oslanjanja na prikupljene podatke kojima donosimo odluke o načinu liječenja u korist precizne medicine. Iako su s nama već desetljećima, podatci dobiveni genetičkom analizom relativno su nov dodatak u našoj shemi terapijskog odlučivanja i otkrivajući tajne ljudskoga genskog koda upoznajemo sve mogućnosti upotrebe dobivenih podataka. Na svu sreću, genetičko testiranje postaje brže i jeftinije, što znanstvenicima omogućuje skupljanje velike količine podataka vrlo raznolike grupe bolesnika. Napretcima u genetici, radiološkim metodama, elektrofiziološkim i biokemijskim testovima, kao i napretcima u digitalnim tehnologijama u zdravstvu prikuplja se ogromna količina podataka i koristi za stvaranje najpreciznijih algoritama dijagnostike i liječenja. Kombinirajući ove podatke s kliničkim, farmaceutskim i socioekonomskim podacima i potom koristeći statističke metode i umjetnu inteligenciju, znanstvenici i kliničari mogu prepoznati obrasce u učinkovitosti određenog lijeka i otkriti genske varijante koje mogu korelirati s određenim stupnjem uspjeha ili neuspjeha. Provodeći kliničke studije potom testiramo postavljene hipoteze i, ako rezultati dosegnu rigorozne znanstvene standarde, u budućnosti možemo očekivati da ćemo upravo ovako stvarati algoritme i kliničke smjernice za precizno liječenje određene bolesti ili stanja.

Ovaj pristup se uvelike razlikuje od onog „jedna veličina za sve“ i postupno mijenja naše shvaćanje preciznosti u dijagnostici i liječenju. Dakle, precizna medicina ne znači stvaranje lijekova ili medicinskih naprava koje su unikatne baš za tog bolesnika, nego znači mogućnost klasificiranja bolesnika više podložnih određenoj bolesti ili sličnog odgovora na određeno liječenje. Kako bismo uopće mogli pristupiti klasifikaciji potrebno je imati: 1) slobodan pristup i sustavno prikupljanje svih medicinskih podataka brojnih bolesnika; 2) visoko učinkovita (super)računala koja su u stanju obraditi tolike podatke i 3) primjenu umjetne inteligencije. Trenutačno znanost precizne medicine ovisi o uzorkovanju prosječnog odgovora bolesnika na određenu tvar ili postupak i dobivanju rezultata koje obrađene ovim putem primjenjujemo na cijelu populaciju. Koristeći podatke ovakvih studija možemo savjetovati bolesnike o šansama za uspješnost trenutačne ili buduće terapije uzevši u obzir i brojne druge podatke o dotičnom bolesniku kroz matematičke odnosno statističke modele. Količina longitudinalnih podataka koji se prikupaju ovim načinom toliko je opsežna da se predlaže koncept „epidemiologije jednog“ (engl. *epidemiology of one*) u kojemu se jednu osobu promatra kao cijelu populaciju putem opservacija koje se mogu analizirati koristeći i prilagođavajući statističke metode na razinu jedne osobe.⁵ Problem modela „epidemiologija jednog“ jest kako na najbolji način raščlaniti sve dostupne varijable na samo one koje se odnose na našeg bolesnika, a opet uzimajući u obzir potrebnu količinu podataka za statističku značajnost.⁶ U ovome nam pomaže nepregledan broj uzoraka kako bi se izbjeglo prediktorne (p) naspram numeričkih (n) problema.⁷ Uz ovoliku količinu podataka važno je odabrati pouzdane neinvazivne biomarkere koji će biti isplativi i pružati minimum standarda kvalitete. Kako bismo to postigli koristimo se računalnim algoritimima koji predviđaju kliničke uzorke i ishode te samim time pomažu u kliničkim intervencijama. Statističke metode poput informacijskog kriterija Akaike i pristupa Bayes služe za utvrđivanje minimuma podataka dovoljnih za učinkovitu procjenu, čime bi se izbjegao digitalni tsunami podataka.⁸ Ova mogućnost točnijeg određivanja prognoza jest srž precizne medicine, a korištenje validiranih računalnih algoritama u kliničkoj medicini jest naša realnost na koju se moramo priviknuti i prilagoditi.^{9,10} Važno je međutim imati na umu da ni visoko personalizirani podatci o bolesniku ne moraju rezultirati uspjehom liječenja, a precizna medicina može čak voditi i ka nepersonaliziranim dijagnostičkim i terapijskim postupcima koji se mogu koristiti za cijelu populaciju.

Izvori velike količine podataka više nisu dostupni samo rijetkim centrima. Koristeći bolničke informatičke sustave i administrativne podatke iz elektroničke medicinske dokumentacije uz međunarodnu klasifikaciju bolesti (MKB) olakšavamo pretraživanje zdrav-

stvenog informatičkog sustava.¹¹ Osim pisanih informacija izvor velikih količina podataka uključuje i nosive odnosno ugradive naprave koje generiraju medicinske informacije pojedinog bolesnika. Na žalost, unatoč njihovom rastućem broju tek ih je nekoliko odobreno za daljnje korištenje podataka u znanstvene svrhe.¹² Stvaranje ovoga vrlo kompleksnog opisa određenog bolesnika započinje ciljnim genomom uz dodavanje i mapiranje svih biomarkera koji potom stvaraju multidimenzionalni fenotip. Na ovaj način grupiramo bolesnike sličnih fenotipskih karakteristika, što predstavlja srž precizne medicine.^{13,14}

Precizna medicina u praksi

Epilepsije

Revolucija u genomici rezultirala je u otkriću stotina genskih etiologija za razne neurološke bolesti poput epilepsija. Visokokvalitetne studije prirodne povijesti pružaju potrebne informacije za kvalitetan dizajn kliničkih studija na način da procjenjuju kako mjere ishoda studija odgovaraju određenoj populaciji i pomažu u stvaranju podgrupa bolesnika s određenom genskom varijantom, a različitim fenotipom i patofiziologijom, čime se upravo bavi precizna medicina. Razlog interesa baš za epilepsije osim brojnih genskih i drugih biomarkera jest incidencija koja je procijenjena na 49 na 100.000 ljudi na godinu u zemljama visokog dohotka i 139 na 100.000 ljudi na godinu u zemljama niskog i srednjeg dohotka.¹⁵ Međutim, unatoč razvoju više od 20 novih antikonvulzivnih lijekova od 1990-ih, udio bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom u zadnjih 30 godina gotovo je nepromijenjen (oko 30 – 40%).^{16,17} Liječenje epilepsija još uvijek je većinom empirijsko i vodi se pokušajem i greškom, a ne ciljanim pristupom liječenju. Ono što je još relevantnije za preciznu medicinu jest da oko 80% bolesnika s epilepsijom ima nuspojave vezane uz antikonvulzivne lijekove, a 30 – 40% ima nuspojave koje značajno utječu na njihovu kvalitetu života i rezultiraju prestankom liječenja ili nepridržavanjem propisanog liječenja.¹⁸

U cilju što preciznije dijagnoze, Internacionalna liga protiv epilepsije (eng. *International league against epilepsy, ILAE*) je nedavno reklasificirala napadaje i epilepsije s određivanjem oblika napadaja (žarišni, generalizirani ili nepoznati), vrste epilepsije (žarišna, generalizirana, kombinirana žarišna i generalizirana ili nepoznata) i vrste epileptičnog sindroma za svakog bolesnika.¹⁹ Uz ovu klasifikaciju postoji i paralelna odnosno preklapajuća etiološka klasifikacija kojom epilepsije dijelimo na šest kategorija: strukturalne, genetičke, infektivne, metaboličke, imunološke i nepoznate. Ova klasifikacija koristi brojne biomarkere molekularne biologije, multimodalnog radiološkog snimanja i elektrofiziologije s ciljem ubrzanja i točnosti postavljanja dijagnoze.^{20,21} U definiciji je došlo i do promjene koja omogućuje raniju dijagnozu u odnosu

na definiciju iz 1991. godine, kada je bilo potrebno imati dva neprovocirana napadaja u razmaku dužem od 24 sata, što je prilagođeno 2014. godine i čime se uzima u obzir posljedice ponavljanih napadaja na ishod bolesnika.²² Kao rizični faktor utvrđen je i prethodni broj antikonvulzivnih lijekova i trajanje epilepsije.^{23,24} Dakle, prema novoj definiciji uključena su još dva uvjeta: jedan neprovocirani (ili refleksni) napadaj i vjerojatnost daljnjih napadaja slična općem riziku ponavljanja (bar 60%) nakon dva neprovocirana napadaja u sljedećih 10 godina, odnosno dijagnoza epileptičnog sindroma. Odgađanje postavljanja dijagnoze veže se uz jasan negativan utjecaj na ishod bolesnika u brojnim epilepsijama i epileptičnim sindromima uključujući epileptične spazme²⁵, piridoksin-ovisnu epilepsiju²⁶, autoimune epilepsije²⁷ i žarišne epilepsije.²⁸ Rana dijagnoza također je važna i kod epilepsija uzrokovanih neurodegenerativnim bolestima kao što je ceroidna neuronalna lipofusinoza tipa 2 (CLN2) kod koje je rano započinjanje precizne terapije rekombinantnim ljudskim tripeptidil peptidazama presudno za usporavanje i moguću stabilizaciju napretka bolesti.²⁹ Individualne strategije liječenja utemeljene na dokazima baziraju se na etiologiji i možemo ih svrstati u tri kategorije: supstitucijska terapija, terapija koja modificira stanične signalne puteve, i terapije bazirane na funkciji. Supstitucijske terapije trenutačno se koriste za liječenje epilepsija vezanih uz nasljedne metaboličke bolesti poput vitamin-ovisnih epilepsija, ili epilepsija uzrokovanih sindromom GLUT1 deficijencije ili CLN2.³⁰ Terapije koje modificiraju signalne puteve koriste se u liječenju autoimunih epilepsija i epilepsija vezanih uz mTOR putove.³¹ Na kraju, terapije koje modificiraju funkciju voltažnih/ionskih kanala mogu se koristiti za liječenje epilepsija uzrokovanih patogenim varijantama koje rezultiraju u gubitku/pojačanju funkcije tih kanala. Primjer fenotipa uzrokovan ovakvim varijacijama funkcije kanala jest pojačanje funkcije NMDA receptora s patogenom varijantom GRIN2A koja dovodi do teške razvojne epileptičke encefalopatije, dok osobe s gubitkom funkcije istoga gena imaju blaži fenotip epilepsije i razvojnog odstupanja.³² Sličan je primjer patogena varijanta pojačanja funkcije SCN2A koja kodira voltažne natrijske kanale Nav1.2 i koja je vezana s fenotipom rane epileptičke encefalopatije i obiteljskim neonatalnim odnosno infantilnim napadajima, dok je gubitak funkcije u istom genu vezan uz pervazivni razvojni poremećaj.^{33,34} Težina ovih fenotipa korelira s težinom oštećenja funkcije kanala.³⁵ Trenutačno precizni lijekovi imaju ulogu u pojačanju provodljivosti kanala u osoba s varijantama gubitka funkcije i smanjenju provodljivosti u osoba s varijantom pojačanja funkcije. Ipak moramo biti oprezni jer je ovakvo binarno poimanje prejednostavno. Naime, patogene varijante u KCNB1 koji kodira voltažni kalijev kanal Kv2.1 može uzrokovati gubitak

TABLICA 1. PRECIZNA TERAPIJA U GENSKIM EPILEPSIJAMA
TABLE 1. PRECISION THERAPY IN GENETIC EPILEPSIES

Gen / Gene	Fenotip / Phenotype	Potencijalni precizni lijek / Potential precision medicine
CDKL5	Sindrom epileptičnih spazama Razvojna epileptička encefalopatija / Epileptic spasms syndrome Developmental epileptic encephalopathy	Ganaxolon / Ganalozone
SCN1A	Sindrom Dravet / Dravet syndrome	Gubitak funkcije: stiripentol s kanabidiolom, fenfluramin, kanabidiol / Loss of function: stiripentol with cannabidiol, fenfluramine, cannabidiol
SCN2A	Benigna obiteljska neonatalna epilepsija; dojenačka epilepsija s migrirajućim žarišnim napadajima; Ohtahara sindrom / Benign familial neonatal epilepsy, epilepsy of infancy with migrating focal seizures; Ohtahara syndrome	Pojačanje funkcije: blokatori natrijskih kanala uključujući suprat terapijske serumske razine fenitoina / Gain of function: sodium channel blockers including supratherapeutic serum level of phenytoin Gubitak funkcije: izbjegavati blokatore natrijskih kanala / Loss of function: avoiding sodium channel blockers
SCN8A	Epileptična encefalopatija; Hiperkinetski poremećaj kretanja / Epileptic encephalopathy; Hyperkinetic movement disorder	Pojačanje funkcije: blokatori natrijevih kanala / Gain of function: sodium channel blockers Gubitak funkcije: izbjegavati blokatore natrijevih kanala / Loss of function: avoiding sodium channel blockers
KCNQ2	Epileptička encefalopatija Benigna obiteljska neonatalna epilepsija; Ohtahara sindrom / Epileptic encephalopathy Benign familial neonatal epilepsy; Ohtahara syndrome	Za smanjenje funkcije: blokatori natrijevih kanala, retigabin / For loss of function: sodium channel blockers, retigabine
KCNQ3	Benigna obiteljska neonatalna epilepsija / Benign familial neonatal epilepsy	Za smanjenje funkcije: blokatori natrijevih kanala, retigabin / For loss of function: sodium channel blockers, retigabine
KCNT1	Dojenačka epilepsija s migrirajućim žarišnim napadajima; noćna epilepsija frontalnog režnja, razvojna epileptička encefalopatija / Epilepsy of infancy with migrating focal seizures; frontal lobe nocturnal epilepsy, developmental epileptic encephalopathy	Pojačanje funkcije: kvinidin, beripril / Gain of function: quinidine, beripiril
KCNA2	Epileptička encefalopatija, ESES / Epileptic encephalopathy, ESES	4-aminopiridin, blokatori natrijevih kanala / 4-aminopyridine, sodium channel blockers
TSC1/TSC2	Tuberozna skleroza / Tuberosus sclerosis	Everolimus i drugi mTOR inhibitori / Everolimus and other mTOR inhibitors
DEPDC5 /NPRL2/NPRL3	Obiteljska žarišna epilepsija s varijabilnim žarištima / Familial focal epilepsy with variable foci	Everolimus i drugi mTOR inhibitori / Everolimus and other mTOR inhibitors
SLC2A1	Razvojno zaostajanje s mikrocefalijom i refrakternim napadajima; paroksizmalna vježbanjem inducirana diskinezija; epilepsija tipa apsans ranog početka; mioklono-astatska epilepsija / Developmental delay with microcephaly and pharmacoresistant seizures; paroxysmal exercise induced dyskinesia, absans epilepsy with early onset, myoclonic-astatic epilepsy	Ketogena dijeta ili modificirana Atkinsonova dijeta / Ketogenic diet or modified Atkins diet
GRIN2A /GRIN2B	Epilepsija s centro-temporalnim šiljcima; Landau-Kleffnerov sindrom / Epilepsy with centro-temporal spikes, Landau Kleffner syndrome	Memantin / Memantine

selektivnosti kalija i promjene u osjetljivosti voltaže, čime će kanal ostati trajno otvoren.³⁶ Tablica 1 prikazuje primjere mogućih preciznih lijekova ovisno o genskoj mutaciji i kliničkom fenotipu epilepsije.

Koncept precizne medicine u epilepsiji proteže se i izvan ciljane terapije te obuhvaća podatke poput farmakogenomike, metabolomike, proteomike, rase,

dobi, spola, komorbiditeta, kao i drugih terapija koje bolesnik uzima.³⁷ Važnost prikupljanja svih ovih podataka vidi se i na primjeru sigurnosti i učinkovitosti lijeka za nositelje HLA-B*15:02 ili HLA-A*31:01 alela koji imaju rizik razvoja Stevens-Johnsonova sindroma uzrokovanog karbamazepinom.³⁸ Dio koji je vjerojatno i najvažniji u klasifikaciji epilepsija jest semiologija

i nalaz elektroencefalografije (EEG-a) odnosno elektroklinički sindrom.³⁹ Neki elektroklinički sindromi skoro su patognomonični za određeni epileptični sindrom, poput generaliziranih 2,5–3,5Hz šiljak val kompleksa u prethodno zdravog djeteta u predškolskoj dobi s kratkotrajnim epizodama zagledavanja, što upućuje na generaliziranu epilepsiju tipa apsans.⁴⁰ Kod neke djece u slučajevima žarišnog nalaza EEG-a potrebno je proširiti dijagnostiku na visokodiferentne neuroradiološke metode kako bismo utvrdili postoje li morfološke lezije, čime bismo razjasnili etiologiju i krenuli u smjeru predoperativne obrade.^{41,42,43} Međutim, u nekih se epilepsija ne nalazi specifičan nalaz EEG-a te je potrebno potražiti druge biomarkere poput protutijela, organskih kiselina i aminokiselina te neurotransmitera. Većinom ih koristimo u postavljanju dijagnoze autoimune epilepsije i epilepsija vezanih uz metaboličke bolesti, ali njima možemo pratiti i tijek bolesti. Trenutačno je ipak većina truda u preciznoj medicini epilepsija usmjerena na monogenetske etiologije epilepsija koje za sada imaju vrlo malo dokaza o uspješnosti terapije te se uvelike radi na boljem dizajnu kliničkih studija.^{44,45} Popis gena koji nose patogene varijante rapidno raste i doprinosi boljem razumijevanju biologije bolesti uključujući bolji izbor trenutačnih antikonvulzivnih lijekova i prenamjenu lijekova.⁴⁶ Upravo iz ovog razloga nove kliničke studije orijentirane su većinom na prenamijenjene lijekove koji su odobreni, ali nisu prethodno korišteni za epilepsije (engl. *repurposing drugs*) i nove male molekule.⁴⁷ Međutim, ovaj entuzijazam treba obuzdati činjenicom da su ovakva otkrića često slučajna i kratkog vijeka te da za većinu epilepsija ipak nemamo precizne lijekove.⁴⁸ Naime, i danas za neke antikonvulzivne lijekove ne znamo točan i potpun mehanizam djelovanja i kada su učinkoviti ne postavljamo mnogo pitanja – no i kada ne polučimo terapijski učinak nemamo obvezu objasniti zašto. Kod neuspjeha preciznog lijeka publikacije često spekuliraju o razlozima neuspjeha, ali zapravo ne znamo koliko se neuspjeha ne publicira. U odsutnosti objašnjenja neuspjeha postavlja se pitanje: možemo li određenu supstancu uopće nazvati preciznim lijekom? Znamo da određena mutacija ponekad čak i s dokazanom funkcionalnom posljedicom *in vitro* može uzrokovati sasvim drugačiji klinički fenotip, ili može biti bez ikakvog fenotipa.⁴⁹ Rano genetsko testiranje jest osnova precizne dijagnoze i prema tome preciznog liječenja, ali treba sadržavati i funkcionalno testiranje kako bismo mogli istražiti osnovni funkcionalni deficit određene varijante. Poremećaji ionskih kanala odličan su primjer razlika u pojačanju ili gubitku funkcije i patomehanizmima koji prema preciznoj medicini kompletno mijenjaju terapijske odluke.⁵⁰ Upravo zbog toga mi kao kliničari imamo obvezu uzeti u obzir cijelu osobu, a ne samo varijantu gena koja uzrokuje dotičnu bolest i ako ne možemo objasniti kako preci-

zan lijek djeluje i dokazati da upravo tako djeluje, onda ga ne možemo smatrati preciznim.

Neurodegenerativne bolesti

Spinalna mišićna atrofija

Neurodegenerativne bolesti su rijetke bolesti koje najčešće nastaju pod utjecajem genetičkih, epigenetičkih i okolišnih čimbenika. Unatoč činjenici da su opisani slučajevi monogenetskog nasljeđivanja, ipak ih najčešće ubrajamo u multifaktorske bolesti koje obilježava značajan nedostatak etiološke terapije i mogućnosti potpunog izlječenja, što je izazov za preciznu medicinu. Ovaj je koncept za bolesnike sa spinalnom mišićnom distrofijom (SMA-om) temeljito promijenjen zahvaljujući razvoju precizne terapije.

Spinalna mišićna atrofija je neuromišićna bolest autosomno-recesivnog mehanizma nasljeđivanja koja vodi do značajne degeneracije donjeg alfa-motoneurona u kralježničnoj moždini i motoričkih jezgara u produljenoj moždini. Najčešći oblik SMA-a uzrokovan je mutacijom gena SMN1 (koji se nalazi na kromosomu 5q) čiji produkt je protein SMN (engl. *survival motor neuron protein*) značajan ne samo za funkciju neuromuskularne spojnice perifernih živaca, nego i za sve ostale organske sustave. Manjkava sinteza ovog proteina ima za posljedicu skraćeni vijek odnosno rano propadanje donjih motoričkih neurona.⁵¹ Za ranu dijagnostiku služi novorođenački probir koji se izvodi iz suhe kapi krvi s nekoliko različitih metoda, a za uspjeh liječenja bitna je što ranija dijagnoza, broj kopija SMN2, bolesnikova dob i trajanje bolesti prije postavljanja dijagnoze. Donedavno je jedina terapija bila suportivna, i unatoč činjenici da je za ove bolesnike simptomatska terapija neizmjenjivo važna moramo spomenuti i napretke precizne medicine. Prvi lijek za koji je dokazano da modificira prirodni tijek SMA-a jest protusmjerni sintetički oligonukleotid nusinersen (Spinraza) koji ne dovodi do izlječenja, ali ga koristimo u terapiji SMA jer omogućuje genu SMN2 proizvodnju proteina pune duljine, čime se zamijeni protein koji nedostaje i time se ublaže simptomi bolesti.^{52,53} Uz nusinersen postoji i terapija onasemnogen abeparvovekom (Zolgensma) kao genskom terapijom u smislu liječenja koje modificira bolest, koja dakle ne dovodi do izlječenja SMA. Ova je terapija namijenjena bolesnicima sa SMA tipa 1 ili koji imaju najviše tri kopije SMN2. Riječ je o vektoru koji se temelji na nereplicirajućem rekombinantnom adeno-udruženom virusu serotipa 9 (AAV9), koji sadrži jednostruki DNK ljudskog SMN gena pod kontrolom promotora koji se sastoji od citomegalovirusnog pojačivača i hibrida pilećeg β -aktina. Djelatna tvar, onasemnogen abeparvovek, sadrži dakle funkcionalnu kopiju SMN1 (transgena) koja se primjenjuje jednokratno intravenski, prolazi krvno-moždanu barijeru i transducira neurone, ali i

stanice perifernih tkiva i organa. Kada uđe u živce osigurava ispravan gen kako bi se proizvelo dovoljno proteina i time obnovila funkcija živaca.⁵⁴ Valja spomenuti i oralnu terapiju u obliku praška risdiplama koji je namijenjen bolesnicima sa SMA-om tipa 1, tipa 2, tipa 3 ili onima koji imaju do 4 kopije gena SMN2. Risdiplam je mala molekula koja djeluje na preglasnički RNK i ispravlja prekrajanje gena SMN2 kako bi se spriječilo isključivanje i pospješilo uključivanje egzona 7 u transkript mRNA te tako povećalo proizvodnju funkcionalnog i stabilnog SMN proteina.⁵⁵ Za razliku od ostalih, ova se terapija primjenjuje jedanput na dan i za razliku od nusinersena resorbira se kroz krvno-moždanu barijeru u središnji živčani sustav i u periferne tkiva.

Važno je osvrnuti se i na preciznu peroralnu terapiju (ataluren) dostupnu za Duchenneovu mišićnu distrofiju koja je posljedica besmislene mutacije u distrofinskom genu pokretnih bolesnika u dobi od dvije godine i starijih kod kojih zamjena nukleotida rezultira pojavom kodona koji prerano prekida sintezu proteinskog lanca. Lijek ataluren omogućuje ribosomsku translaciju mRNA-a preko preuranjenog stop-kodona, što rezultira sintezom proteina pune dužine, čime se očuva postojeća funkcija mišića i stabilizira odnosno uspori progresija bolesti.⁵⁶ U precizne terapije možemo svrstati i enzimске nadomjesne terapije poput onih za Fabrijevu bolest, Pompeovu bolest, Gaucherovu bolest i neke mukopolisaharidoze, no tek kada postignemo uspjeh izlječenja moći ćemo govoriti o preciznoj medicini i preciznoj terapiji u užem smislu riječi za bilo koju od ovih rijetkih i kompleksnih bolesti.

Zaključak

Pred nama je još uvijek dug put do integracije precizne medicine u kliničku praksu. Najbrži napredak stiže iz područja farmakogenomike, ali se moraju unaprijediti i mehanizmi koji će kliničarima omogućiti identifikaciju bolesnika pogodnih za klinička ispitivanja ili za ranu primjenu preciznih lijekova. Otkrivanje sve većeg broja sindroma koje pripisujemo varijacijama jednog gena omogućilo nam je i bolje razumijevanje biologije bolesti, ali i ubrzalo otkrivanje molekularnih ciljeva za precizno formiranje novih molekula i prenamjenu starih lijekova. Problem je u pristranosti koja proizlazi iz manjka relevantnih publikacija odnosno publiciranja onih koje potvrđuju određene zaključke na malom broju uzorkovanja i daju lažne nade u jednostavnost, učinkovitost i dostupnost preciznih lijekova. Visoka cijena liječenja, precizne informacije o riziku i koristi liječenja kao i konsenzus o standardizaciji evaluacije učinkovitosti pojedinoga dijagnostičkog postupka ili metode liječenja još stoje kao neostvareni ciljevi precizne medicine prema kojima moramo težiti.

LITERATURA

1. Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):674–88.
2. MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [pristupljeno January 8, 2022]. What is the difference between precision medicine and personalized medicine? What about pharmacogenomics?; Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precision-medicine/precisionvspersonalized/>
3. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine—personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2229–34.
4. Overby CL, Tarczy-Hornoch P. Personalized medicine: challenges and opportunities for translational bioinformatics. *Per Med*. 2013;1;10(5):453–62.
5. Bobashev G. myEpi. *Epidemiology of One*. Front Public Health. 2014;2:97.
6. Proserpi M, Min JS, Bian J, Modave F. Big data hurdles in precision medicine and precision public health. *BMC Med Inf Decis Mak*. 2018;18(1):139.
7. Steyerberg EW, van der Ploeg T, Calster BV. Risk prediction with machine learning and regression methods. *Biom J*. 2014;56(4):601–6.
8. Josephson CB, Wiebe S. Precision Medicine: Academic dreaming or clinical reality? *Epilepsia*. 2021;62 Suppl 2:S78–S89.
9. Obermeyer Z, Lee TH. Lost in thought – the limits of the human mind and the future of medicine. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1209–11.
10. Darcy AM, Louie AK, Roberts L. Machine learning and the profession of medicine. *JAMA*. 2016;315(6):551–2.
11. Lee D, de Keizer N, Lau F, Cornet R. Literature review of SNOMED CT use. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2014;21(e1):e11–9.
12. Beniczky S, Jeppesen J. Non-electroencephalography-based seizure detection. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):198–204.
13. Denny JC, Bastarache L, Roden DM. Phenome-wide association studies as a tool to advance precision medicine. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2016;17:353–73.
14. Denny JC, Ritchie MD, Basford MA, Pulley JM, Bastarache L, Brown-Gentry K i sur. PheWAS: demonstrating the feasibility of a phenome-wide scan to discover gene–disease associations. *Bioinformatics*. 2010;26(9):1205–10.
15. World Health Organization. (2019). Epilepsy: a public health imperative: summary. World Health Organization. [pristupljeno January 8, 2022]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325440>.
16. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993;34:1007–16.
17. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314–9.
18. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M i sur. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;3;4:18024.
19. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L i sur. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
20. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;139:73–9.
21. Bašić S, Gadže ŽP, Prpić I, Poljaković Z, Malenica M, Juraški RG i sur. Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. *Liječ Vjesn*. 2021;143(11–12):429–50.

22. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE *i sur.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
23. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2013;22:333–44.
24. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:317–22.
25. O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL *i sur.* The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*. 2011;52(7):1359–64.
26. Al Teneiji A, Bruun TU, Cordeiro D, Patel J, Inbar-Feigenberg M, Weiss S *i sur.* Phenotype, biochemical features, genotype and treatment outcome of pyridoxine-dependent epilepsy. *Metab Brain Dis*. 2017;32(2):443–51.
27. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T *i sur.* Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun*. 2019;96:24–34.
28. Malmgren K, Edelvik A. Long-term outcomes of surgical treatment for epilepsy in adults with regard to seizures, anti-epileptic drug treatment and employment. *Seizure*. 2017;44:217–24.
29. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D *i sur.* CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med*. 2018;17:378(20):1898–907.
30. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, Nardecchia F, Nicita F, Ursitti F *i sur.* Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev*. 2013;35(9):827–41.
31. Gastaldi M, Thouin A, Vincent A. Antibody-mediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies. *Neurotherapeutics*. 2016;13:147–62.
32. Strehlow V, Heyne HO, Vlaskamp DRM, Marwick KFM, Rudolf G, de Bellescize J *i sur.* GRIN2A study group. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. *Brain*. 2019;142(1):80–92.
33. Ben-Shalom R, Keeshen CM, Berrios KN, An JY, Sanders SJ, Bender KJ. Opposing Effects on Na_v1.2 Function Underlie Differences Between SCN2A Variants Observed in Individuals With Autism Spectrum Disorder or Infantile Seizures. *Biol Psychiatry*. 2017;82(3):224–32.
34. Sanders SJ, Campbell AJ, Cottrell JR, Moller RS, Wagner FF, Auldridge AL *i sur.* Progress in Understanding and Treating SCN2A-Mediated Disorders. *Trends Neurosci*. 2018;41(7):442–56.
35. Lauxmann S, Verbeek NE, Liu Y, Zaichuk M, Müller S, Lemke JR *i sur.* Relationship of electrophysiological dysfunction and clinical severity in SCN2A-related epilepsies. *Hum Mutat*. 2018;39(12):1942–56.
36. Kang SK, Vanoye CG, Misra SN, Echevarria DM, Calhoun JD, O'Connor JB *i sur.* Spectrum of K_v 2.1 Dysfunction in KCNB1-Associated Neurodevelopmental Disorders. *Ann Neurol*. 2019;86(6):899–912.
37. Orsini A, Esposito M, Perna D, Bonuccelli A, Peroni D, Striano P. Personalized medicine in epilepsy patients. *J Transl Genet Genom*. 2018;2:16.
38. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M *i sur.* HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1134–43.
39. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P *i sur.* The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017;19(3):233–98.
40. Kessler SK, McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Pediatr Drugs*. 2019;21:15–24.
41. Nariai H, Beal J, Galanopoulou AS, Mowrey WB, Bickel S, Sogawa Y *i sur.* Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: Evidence of focality. *Epilepsia*. 2017;58(5):882–92.
42. Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato A *i sur.* Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome. *Epilepsy Res*. 2012;102(1–2):60–70.
43. Irahara K, Nakagawa E, Honda R, Sugai K, Sasaki M, Kaido T *i sur.* High gamma activity of 60–70 Hz in the area surrounding a cortical tuber in an infant with tuberous sclerosis. *Ital J Pediatr*. 2012;3:38:15.
44. EpiPM Consortium. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *Lancet Neurol*. 2015;14(12):1219–28.
45. Brock DC, Demarest S, Benke TA. Clinical Trial Design for Disease-Modifying Therapies for Genetic Epilepsies. *Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1445–57.
46. Møller RS, Hammer TB, Rubboli G, Lemke JR, Johannesen KM. From next-generation sequencing to targeted treatment of non-acquired epilepsies. *Expert Rev Mol Diagn* 2019;19:217–28.
47. Demarest S, Brooks-Kayal A. Precision Treatments in Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2021;18:1429–31.
48. Sisodiya SM. Epilepsy genetics and the precision medicine matrix. *Lancet*. 2020;Neurol 19:29–30.
49. Barcia G, Chemaly N, Kuchenbuch M, Eisermann M, Gobin-Limballe S, Ciorna V *i sur.* Epilepsy with migrating focal seizures: KCNT1 mutation hotspots and phenotype variability. *Neurol Genet*. 2019;5(6):e363.
50. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, Saint-Martin C, Bouteiller D, Graber D *i sur.* Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(6):404–10.
51. Ogino S, Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Genet*. 2002;111:477–500.
52. Barišić N, Vukić V, Lehman I, Novak M, Đapić T, Sertić J *i sur.* Iskustva u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom u Hrvatskoj – pozitivni rezultati praćenja iz nacionalnog registra i novi izazovi. *Paediatr Croat*. 2020;64:236–51.
53. European medicinal agency: *Spinraza*. [pristupljeno January 8, 2022]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_hr.pdf.
54. European medicinal agency: *Zolgensma*. [pristupljeno January 8, 2022]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_hr.pdf.
55. European medicinal agency: *Evrysdi-epar*. [pristupljeno January 8, 2022]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrystdi-epar-product-information_hr.pdf.
56. Kuzmanić Šamija R, Plejić M. Dijagnostički, klinički i terapijski izazovi u oboljelih od Duchenneove mišićne distrofije – prikaz serije bolesnika. *Paediatrica Croatica*. 2020;64(4):282–8.