

Precíziós és perszonalizált medicina

Sipka Sándor dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
III. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

A szerző meghatározza a „személyre szabott (perszonalizált) medicina” és az újabban bevezetésre került „precíziós, pontosított medicina” koncepcióját. A „precíziós medicina” az egyes betegségek pontosabb jellemzésére a „fenotípus”, az „endotípus” és a „biomarker” fogalmakat alkalmazza. A „biomarkerek” segítségével az egyes homogén betegségtípusok („fenotípusok”) több alcsoportra, „endotípusra” bonthatók, amelyek egymástól eltérő kezelést és finanszírozást igényelnek. A „precíziós medicina” jó eredményei különösen használhatók az allergiás és autoimmun betegségek vonatkozásában. Ennek az új szemléletnek az elsajátítása szükségessé válik a közeli jövőben Magyarországon is az egészségügy művelői, irányítói és finanszírozói számára. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(44), 1739–1741.

Kulcsszavak: allergiás betegségek, autoimmun betegségek, precíziós medicina, személyre szabott medicina

Precision and personalized medicine

The author describes the concept of “personalized medicine” and the newly introduced “precision medicine”. “Precision medicine” applies the terms of “phenotype”, “endotype” and “biomarker” in order to characterize more precisely the various diseases. Using “biomarkers” the homogeneous type of a disease (a “phenotype”) can be divided into subgroups called “endotypes” requiring different forms of treatment and financing. The good results of “precision medicine” have become especially apparent in relation with allergic and autoimmune diseases. The application of this new way of thinking is going to be necessary in Hungary, too, in the near future for participants, controllers and financing boards of healthcare.

Keywords: allergic disease, autoimmune disease, personalized medicine, precision medicine

Sipka, S. [Precision and personalized medicine]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(44), 1739–1741.

(Beérkezett: 2016. július 14.; elfogadva: 2016. augusztus 11.)

Folyamatosan új fogalmakkal kell megismerkednünk az orvostudományban. Az allergia és klinikai immunológia területén különösen eredményesen alkalmazható lett a „perszonalizált (personalized) – személyre szabott medicina” fogalma, ami egyébként már 1944-ben megfogalmazásra került [1], de 2009 óta nagyon elterjedt. Eddig több mint húszezer közlemény említi. Jól ismert sokunk számára is, hogy szakmai hozzászólásainkban, közleményeinkben a „személyre szabott” kifejezés használata vagy a megközelítés említése milyen divatos és frappáns befejező fordulatnak számít. De mi is ez valójában? A 2014-től előtérbe kerülő „precíziós (precision) – pontosított medicina” fogalom bevezetése erre ad konkrét választ. Bár kezdetben használták ezt a „személyre szabott medicina” szinonimájaként, de mára a „precíziós medicina” fogalma már megkapta a sajátos, elkülönítő jegyeit, amelyek különösen az allergiás és autoimmun betegségek vonatkozásában hoztak új, használható, szemléletformáló információkat [2, 3], amit eddig, két év alatt,

háromszáznál több közlemény jelez már. A *Journal of Allergy and Clinical Immunology* egy teljes számot szentel ennek a témának 2016-ban. Az idén júniusban Bécsben lezajlott 60. EAACI-kongresszuson is ez volt az egyik fő téma. Az 1667 poszterből 11-gyel szereplő magyar delegáció tagjai is az ezt a témát kidolgozó, vezető kutatóktól közvetlenül informálódhattak a mérföldkövet jelentő változásokról. Nekem hasonló érzéseim voltak, mint amikor 1978-ban, Helsinkiben, az EAACI 22. kongresszusán meghallgattam S. G. Johansson első előadását az allergénspecifikus IgE laboratóriumi méréséről RAST-módszerrel nagyszámú betegen.

A „személyre szabott medicina” értelmezése és alkalmazása a diagnózisfelállításon és -ismereten alapszik. Ezt teszi a jó családorvos, amikor több évtizedes tapasztalata alapján, minden családtagot jól ismerve egyénileg is, de a kis közösségükre jellemző módon kezeli a rábízott személyeket. Emellett az „allergénspecifikus immunterápia” több mint 100 éves gyakorlatát, különösen a kompo-

nensalapú diagnosztikát és terápiát, a „személyre szabott medicina” tökéletes példájának lehet tartani [3].

A „precíziós medicina kezdeményezés” azonban, amit a National Institutes of Health (NIH, Amerikai Egyesült Államok) fogalmazott meg nem régen, már több, széles kört érintő, konkrét kritériumot tartalmaz. Ilyenek például a génvariációk, a környezet és életmód különbözőségeinek figyelembevétele egy-egy populáció minden tagjánál. Továbbá három kulcsszót vezet be általánosságban, de különösen használható módon az allergiás betegségek (asztma, allergiás rhinitis, krónikus rhinosinusitis, atopiás dermatitis, ételallergiák) és autoimmun kórképek vonatkozásában. Ezek a *fenotípus*, ami egy betegség megfigyelhető morfológiai, biokémiai, élettani és viselkedésszerű jellegzetessége, az *endotípus*, ami egy kóreltetani alapon jól elkülöníthető alcsoport egy betegségen belül és a *biomarker*, ami a klinikai állapotnak egy mérhető jele, jelzője, és ami alapján jellemezni lehet egy-egy csoportot, meg lehet ítélni a betegség kimenetelét és a kezelés várható hatékonyságát. Ezek alapján jelenik meg fontos társfogalomként a „precíziós, pontosított egészség” fogalma is. A „precízió vagy pontosítás” a klinikai gyakorlatban öt egymáshoz illeszkedő területet érint, amelyeket az 1. táblázat mutat be [3].

Két további példa jól érzékelteti a „precíziós medicina” alkalmazásának új szemléletet jelentő eredményeit.

A 2. táblázat az asztma két új endotípusában mutatja, hogy a fontos „biomarker”, az „eozinofília”, vérben vagy vérben/köpetben történő megjelenése két egymástól különböző patológiai hátteret jelentő alcsoportot, „endotípust” jelez. (Ezért biomarker...) Így a két laboratóriumi vizsgálat alapján két egymástól eltérő, egy IgE-ellenes és egy IL-5-ellenes biológiai terápia, gyógyszeres kezelés indokolt szakmailag a homogén asztma fenotípuson belül [4].

Európa több országát, 54 intézetét, 44 000 beteg személyét összehangoltan, a születéstől 18 éves korig vizsgáló MeDAL study az IgE által kiváltott allergiás betegségeknek új csoportbeosztását tette lehetővé, amiben új fenotípusok leírására is sor került [5]. Ezeket mutatja a 3. táblázat.

Összegezve a „precíziós medicina” eredményeit, elmondható:

- Egy allergiás betegségen belül egy „endotípus” meghatározása a következő tényezők komplex figyelembevételével lehetséges: anatómiai tényezők, az epithelium barrierműködése, az allergén típusa, genetikai és epigenetikai sajátosságok, a mikrobiom állapota, a táplálkozás formája és mennyisége, az anyagcsere-működés állapota, a pszichológiai tényezők mértéke, a veleszületett és az adaptív immunválasz működése [2].
- Az asztma, az allergiás rhinitis és atopiás dermatitis endotípusainak meghatározásában a Th2-hatások meghatározása biomarkerek alapján történik [4].
- Az asztma, az allergiás rhinitis és atopiás dermatitis endotípusainak felismerésében a „nem Th2-hatások”

1. táblázat | A precíziós medicina jellemzői

A precíziós közegészségügy és medicina összekapcsolása	Pontosabb betegségbesorolások
Nagyszámú népességen végzett vizsgálatok alapján	Számítógépes feldolgozás és monitorozás
Alcsoportok létrehozása fenotípus, endotípus és biomarker fogalmak bevezetésével	Fenotípzálás, endotípzálás
A biomarkerek elvi és gyakorlati meghatározásának, mérésének pontosítása	A biomarkerek alkalmazása
A betegségbeosztások újraértelmezése	Ezekhez szabott kezelések bevezetése

2. táblázat | Két asztmaendotípus kezelésének különbsége

Biomarker	Kezelés	Célmolekula	Hatás
Eozinofília vérben	Omalizumab	IgE	Exacerbatio csökkentése, életminőség javítása
Eozinofília vérben és köpetben	Mepolizumab	IL-5	Csökkenti az eozinofiliát, szteroidigényt, javítja a FEV ₁ -et

3. táblázat | Az IgE-mediált betegségek új beosztása

1. Nem szenzibilizált, tünetmentes személyek
2. IgE-válasz egy környezeti allergénnel szemben családi háttérrel, alacsony IgE-szinttel
3. Poliklonális IgE-válasz több környezeti allergénnel szemben, családi háttérrel, magas IgE-szinttel és reakcióintenzitással
4. Nem allergiás személyek magas poliklonális IgE-szinttel családi háttér nélkül: későbbi életkorban jelentkező panaszokkal
5. Azonnali típusú, poliklonális IgE-válasz családi háttér nélkül, bizonyos allergénekkal szemben

meghatározása más, egyéb biomarkerek alapján történik [4].

- Ajánlások történnek a kezelések endotípustól függő, eltérő módozataira az asztma, az allergiás rhinitis és az atopiás dermatitis betegségtípusokon belül [4].
- Az allergiás betegségek megelőzésének, diagnózisának, követésének és kezelésének korábban hatékonyabb, új útjainak bemutatására formálódnak megközelítések [6].
- Az allergia „molekuláris diagnózisának” és a „precíziós medicina” szemléletnek összekapcsolása indult el [7].
- Új betegcsoport-beosztások kialakítására nyílt lehetőség a mono- és poliszenzitivált (1–18 éves) gyermekekben [5].
- Az IgE-mediált allergiás betegségek új, pontosabb csoportosítására került sor [5].
- Az IgE-mediált betegségek új csoportosítása és definíciója mind a magas, mind az alacsony jövedelmű országokban segíti a klinikai gyakorlatot, a közegészség-

ügyi tervezést, a szociális problémák megoldásának javítását, a megelőzés és kezelés új útjainak megtalálását [5].

- Sjögren-szindrómás betegek vérében hat biomarker-mintázat elkülönítése áramlási sejtfloreszometriával a betegség aktivitási formáinak megítéléséhez járult hozzá [8].

Szubjektív reflexiók

A „precíziós medicina és egészség” elsődlegesen az orvostudomány új fogalmai lettek, bár a jövőbeli térhódításuknak lesznek jelentős, pozitív közgazdaságtani és gazdasági előnyei és kihatásai is. Nevezetesen, egy komplikáltabb betegség kivizsgálása és eredményes kezelése pontosabban, gyorsabban és költséghatékonyabban történhet meg hosszabb távon. Aktuálisan és társadalmi szinten azonban nem lehet megkerülni a szakmailag indokolt korszerű, komplex diagnosztika alkalmazását, továbbá az adekvát, evidenciákon alapuló terápia lehetőségének megadását, biztosítását humánus és társadalmilag rendezett formában.

Bármilyen távolinak tűnhet is jelenleg ennek az új egészségügyi szemléletnek az érvényesülése és bizarrnak a mai hazai körülmények közötti emlegetése, előbb vagy utóbb foglalkozni kell vele orvosnak, betegnek és az egészségügyet irányító szakembernek, politikusnak egyaránt. A hasznos „biomarker”-vizsgálatot el kell végezni, a „fenotípus” és „endotípus”-specifikus terápiát meg kell adni! Ezzel azonban egyaránt nyer a beteg az életminőségben és a társadalom pedig a nettó kezelési költségben.

Az egyik leggyorsabban megmutatkozó igény az új szemléletre valószínűleg ott lesz nálunk, hogy bár az eddigi klinikai gyakorlatban és finanszírozásban az alapot, bázist jelentő „homogén betegcsoport (HBCS)” fogalom alkalmazása a „precíziós medicina fenotípus” fogalmával összeegyeztethetőnek látszik, de az „endotípus” és „biomarker” fogalmak kezelésére, bevezetésére az egészségügy irányítóinak befogadó módon, realitán, gyakorlatiasan és szakszerűen kell felkészülni a közeli jövőben. (Szükségszerűen...)

Az ebben a témában elhangzó, bécsi kongresszusi előadásoknak, továbbá a most idézett cikkeknek a szakmai tartalmukon túl lett még néhány további érdekes tanulsága számomra. Javult a véleményem a nagy kongresszusokról! Nem tudtam kivonni magam a hatalmas, több intézet hosszas munkáját bemutató és végül határozott szakmai állásfoglalásokat megfogalmazó munkák hatása alól. Tisztelettel és némi irigységgel néztem, hogy ilyenekben román és baltikum kollégák megbecsült partnerként szerepeltek, míg magyarok csak (vezető) osztrák színekben. (A velünk közel azonos lélekszámú Portugália 68 posztert mutatott be...) Elismerem, hogy a saját, különösen elméleti jellegű kutatási területünk kutatóival egy kisebb, speciálisabb fórumon elmélyültebb találkozásra, kommunikációra nyílik alkalom. Ugyanakkor az

ilyen nagy kongresszus, mint a bécsi volt, a fontos, átfogó, multicentrikus klinikai „megaprogramokba” történő bekapcsolódáshoz adhatja meg a szakmai és emberi lehetőséget minden komoly és alkalmas érdeklődőnek már a „precíziós medicina” szemlélete szerint.

Mi lesz a „személyre szabott medicina” fogalommal ezután? Véleményem szerint tovább fog élni a régebbi, tágabb és lazább értelemben a „precíziósnak nevezett, fiatalabb testvére” fokozatos térnyerése mellett. Azért a magam számára adok még neki egy új, lelkesítő értelmet is. Ugyanis a „személyre szabott orvostudomány” gyakorlati és korszerű alkalmazásában az egyik legszebb tevékenységnek azt tartom, ha valaki valami „személyre szabott” orvosi és kutatói feladatot kaphat egy, a napi munkájához kapcsolódó, de fontos kérdést megválaszolni akaró nemzetközi program megvalósításában...

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] Lewis, T.: Reflections upon reform in medical education. *Lancet*, 1944, 243(6298), 619–621.
- [2] Agache, I., Akdis, C. A.: Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol. Int.*, 2016, 65(3), 243–252.
- [3] Akdis, C. A., Ballas, Z. K.: Precision medicine and precision health: Building blocks to foster a revolutionary health care model. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, 137(5), 1359–1361.
- [4] Muraro, A., Lemanske, R. F. Jr., Hellings, P. W., et al.: Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, 137(5), 1347–1358.
- [5] Bousquet, J., Anto, J. M., Akdis, M., et al.: Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: The MeDALL success story. *Allergy*, 2016 Mar 10. doi: 10.1111/all.12880. [Epub ahead of print]
- [6] Galli, S. J.: Toward precision medicine and health: opportunities and challenges in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, 137(5), 1289–1300.
- [7] Riccio, A. M., De Ferrari, L., Chiappori, A., et al.: Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2016 Mar 17. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2016-0007/cclm-2016-0007.xml. doi: 10.1515/cclm-2016-0007. [Epub ahead of print]
- [8] Mingueneau, M., Boudaoud, S., Haskett, S., et al.: Cytometry by time-of-flight immunophenotyping identifies a blood Sjögren’s signature correlating with disease activity and glandular inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, 137(6) 1809–1821. e12.

(Sipka Sándor dr.,
Debrecen, Móricz Zs. út 22., 4032
e-mail: sipka@iibel.dote.hu)