ВЪЗМОЖНОСТИТЕ НА ПЕРСОНАЛИЗИРАНАТА МЕДИЦИНА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИ БОЛЕСТИ – ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

М. Камушева, Г. Петрова и Св. Георгиева

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

THE OPPORTUNITIES OF PERSONALIZED MEDICINE IN THE THERAPY OF RARE DISEASES – A LITERATURE REVIEW

M. Kamusheva, G. Petrova and Sv. Georgieva

Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

***Резюме**. Във връзка с откриването на нови биотехнологии, настъпването на ерата на персонализираната медицина (ПМ) изглежда неизбежно. Предвид характеристиките на редките болести и в повечето случаи поради липсата на адекватна терапия се търсят нови терапевтични подходи. Целта на настоящата разработка е да се проследят основните характеристики и възможностите за прилагането на ПМ в областта на редките болести (РБ). Проведен е систематичен преглед на публикуваната научна литература в базите данни на Google scholar, PubMed, Scopus, Science direct с ключови думи редки заболявания, лекарства сираци, персонализирна медицина, както и на публикувани учебници, научни статии и експертни мнения на български автори в областта. Подбрани са проучванията, включващи информация за същността и подходите на ПМ, определения, класификация и проблеми при терапията на пациентите с РБ, както и конкретни примери за приложение на ПМ при РБ. Прегледани са 34 публикации относно РБ и лекарствата сираци (ЛС), 37– за ПМ, 5 – за приложението на ПМ при РБ, и 13 за конкретни РБ, обект на ПМ. Четирите проучвания, които разглеждат едновременно приложението на ПМ в лечението на РБ, са по-скоро обзорни и дават информация за сложността на протичане на РБ, непознаване на патологичните механизми, ограничения брой пациенти, липсата или наличието на изключително скъпо лечение. Прилагането на подходите на ПМ – интегрирани диагностики, молекулярна диагностика, мониторинг, фармакогеномика, фармакогенетика и фармакопротеомика – и свързаните с тях терапии – клетъчна, генна, таргетна с наночастици и липозоми – се явяват в помощ на откриването и прилагането на персонализиран терапевтичен подход при редица РБ – хроничната миелоидна левкемия (брой на пациентите в България – 328), муковисцидоза (брой на пациентите в България – около 200), алфа1-антитрипсинов дефицит, дерматофибросаркома, лимфангиолейомиоматоза, болест на Erdheim–Chester, едрогранулирана лимфоцитна левкемия, редки невромускулни, невродегенеративни, кожни заболявания. Приложението на таргетната терапия също спомага за лечението на редица редки онкологични заболявания. Прилагането на подходите на ПМ при РБ е предизвикателство пред здравната система. Те предоставят ефективен модел и дават възможност за персонализиран подход и подобряване на терапията, състоянието и качеството на живот на пациентите с редки и с чести социалнозначими болести, както и за спестяване на средства от неотговаряща терапия, усложнения или нежелани лекарствени реакции.*

***Ключови думи**: персонализирана медицина, редки заболявания, фармакогенетика, фармакогеномика, фармакопротеомика, таргетна терапия.*

***Адрес за кореспонденция**: М. Камушева, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, ул. "Дунав" № 2, 1000 София*

Smmary. With the development of new technology and scientific approaches, coming of the era of personalized medicine is unavoidable. Due to the rare diseases' characteristics and the lack of adequate therapy, the new therapeutic approaches are going to be discovered. The goal of this study is to follow the main characteristics and opportunities of implementation of personalized medicine into the area of rare diseases. A systematic review of the published scientific literature in the databases of Google Scholar, PubMed, Scopus, Science Direct was performed using key words – rare diseases (RD), orphan drugs, personalized medicine (PM) as well as published Bulgarian books, studies and experts' opinions in the area. The selected studies include information about the approaches and the nature of PM, definitions, classification

and problems in the therapy of RD as well as examples about the implementation of PM in RD. The number of reviewed studies for RD was 34, for PM – 37, for the implementation of PM in RD – 5 and 13 for specific RD, which are object of PM. 4 of the studies, which are focused on implementation of PM in RD are rather overview and give information about the complex nature of RD, the unknown pathologic mechanisms, the limited number of patients, the lack of therapy or very expensive ones. The implementation of the approaches of PM – integral diagnostic approaches, molecular diagnostic, monitoring, pharmacogenomics, pharmacogenetics, pharmacoproteomics – and connected therapies – cell, gene, target by nanoparticles and liposomes – support development and implementation of the personalized approach in some RD – chronic myeloid leukemia (the patients' number in Bulgaria is 328), cystic fibrosis (the patients in Bulgaria are approximately 200), alpha 1 antitrypsin deficiency, dermatofibrosarcoma protuberans, lymphangioleiomyomatosis, Erdheim-Chester disease, large granular lymphocyte leukemia, rare neuromuscular and neurodegenerative diseases, rare skin disorders. The application of target therapy is also helpful for treatment of rare oncological diseases. The implementation of PM's approaches in RDs is a challenge in front of every healthcare system but gives enough opportunities for personal approach and for improving of the condition and quality of life of patients, as well as saving costs for non-responsible therapeutic regimen, complications and adverse drug reactions.

Key words: personalized medicine, rare diseases, pharmacogenomics, pharmacogenetics, pharmacoproteomics, target therapy

Address for correspondence: M. Kamusheva, Faculty of Pharmacy, Medical University, 2 Dunav St. Bg – 1000 Sofia

ВЪВЕДЕНИЕ

Концепцията за персонализираната медицина (ПМ) съществува от векове. Модерната медицинска практика възлага на ПМ големи надежди за откриване и прилагане на индивидуален подход, с който повечето заболявания да бъдат „победени". През последните десетилетия с бързи темпове се увеличават познанията в областта на генетиката, молекулярната биология, биоинформатиката, компютърните технологии и компютърната биология.

Отделните редките заболявания засягат ограничен брой пациенти, за които в някои случаи диагностичните подходи са неприложими или неразработени поради непознаване на интимните патологични механизми. Прилагането на стратифицирани подходи, насочени към конкретна група пациенти със съответно рядко заболяване, е от особен интерес за медицинската общност, на която се пада нелеката задача да полага грижи и лечение за тази специфична група пациенти, каквито са пациентите с редки заболявания.

Целта на настоящото проучване е да се проследят основните характеристики и възможностите за прилагането на ПМ в областта на редките болести (РБ).

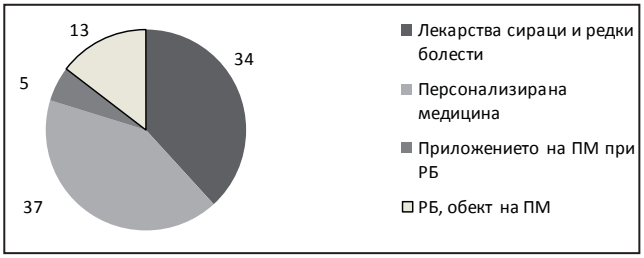
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проведен е систематичен преглед на публикуваната научна литература в базите данни Google scholar, PubMed, Scopus, Science direct с ключови думи редки заболявания, лекарства сираци, персонализирана медицина, както и на публикувани учебници и статии на български автори в областта.

Подбрани са проучванията, включващи информация за същността и подходите на ПМ, определения, класификация и проблеми при терапията на пациентите с РБ, както и конкретни примери за приложение на ПМ при РБ.

РЕЗУЛТАТИ

Избрани са 34 публикации на чуждестранни автори относно РБ и лекарствата сираци (ЛС), 37 – за ПМ, 5 – за приложението на ПМ при РБ, и 13 за конкретни РБ – обект на ПМ (фиг. 1).



Фиг. 1. Брой на включените проучвания

1.1. Редки болести и лекарства сираци

Разгледаните проучвания за редките болести и лекарствата сираци се фокусират върху следните основни моменти: същност, определения за рядка болест и лекарство сирак според различните законодателни документи и предизвикателства пред фармацевтичната индустрия, етиология, профилактика, време на изява, брой на редките заболявания, класификация, трудности пред пациентите, техните семейства и здравната система, възможности за терапия на редките болести, качество на живот.

1.1.1. Дефиниции

За пръв път понятието „рядка болест" се въвежда от A. E. Garrod (1926) в монографията му „Редки

болести“. В нея той описва 6 редки генетични болести, като първата – алкаптонурия, е съобщил още през 1902 г. [1].

Редките заболявания са животозастрашаващи или хронично протичащи заболявания с индивидуално слабо разпространение и високо ниво на сложност [2]. Дефиницията за рядко заболяване се посочва за първи път от европейското законодателство в **Регламент 141/2000** на Европейския парламент и Съвета от 16 декември 1999 г. за лекарствата сираци. Съгласно дефиницията редките заболявания засягат по-малко от 5 на 10 000 души в ЕС [3]. Според Закона за лекарствата сираци в **САЩ** от 1983 г. за рядко се приема заболяване, засягащо по-малко от 200 000 американци (болестност 0.75 на 1000 души). Наредба от 1993 г. в **Япония** определя като редки, състояния с болестност до 0.4 на 1000 души. Според законодателството на **Австралия**, редките заболявания имат болестност до 0.1 на 1000 души [4]. В **Канада** само провинциите Онтарио и Алберта дефинират тези заболявания: в Онтарио – между 1 на 100 хил. до 1 на 150 хил.; в Алберта – при по-малко от 1 на 50 хил. канадци или по-малко от 50 жители на Алберта. В **Англия и Уелс** се дефинират ултраорфан заболявания. Това са заболявания, обхващащи по-малко от 1000 случая (< 1 на 50 000) [5]. Повечето пациенти страдат от по-слабо разпространено рядко заболяване, засягащо 1 на 100 000 или по-малко души [2].

Дефиниции за лекарствата сираци. В **САЩ** терминът лекарства сираци се използва не само за лекарствени продукти, но и за медицински изделия и хранителни добавки. Съгласно Orphan Drug Act (ODA) дадено лекарство получава статут на лекарство сирак, ако се прилага за диагностициране, превенция или безопасно и ефикасно лечение на рядко състояние, засягащо по-малко от 200 000 души или повече от 200 000 души, но за което не се очаква възстановяване на разходите, вложени за разработване и маркетинг [6]. Лекарство или медицински продукт, предназначен за лечение на рядко заболяване, придобива статут на лекарство сирак след решение на Комитета за лекарства сираци към EMA в ЕС или на Office of Orphan Products Development (OOPD) към FDA в САЩ [27]. OOPD има задача да осигури наличието на безопасни и ефикасни лекарствени продукти за лечението на редки болести и състояния [7].

Регламент 141/2000 на ЕП и Съвета от 16.12.1999 г. за лекарствата сираци посочва, че лекарствен продукт може се означи като сирак, ако е предназначен за диагностика, профилактика и лечение на животозастрашаващо или хронично заболяване, засягащо не повече от 5 на 10 000 души в Общността [8].

В **Австралия** лекарство се обозначава като сирак, когато е предназначено за лечение на заболяване, засягащо 2000 или по-малко пациенти [9].

За да се обозначи дадено лекарство като сирак в **Япония**, то трябва да е предназначено за терапията на нелечимо до този момент заболяване, за което да не съществува алтернативно лечение или ефикасността и безопасността на лекарството да превъзхождат наличните алтернативни терапии. Също така броят на пациентите, засегнати от даденото заболяване, трябва да е по-малък от 50 хил., което съответсва на максимално разпространение – 4 на 10 хил. души [10].

Във **Великобритания** се дефинират и ултраорфан заболявания за обозначаване на екстремно редки заболявания. Терминът няма законова дефиниция, но лечението на тези заболявания се провежда с т.нар. „лекарства ултрасираци“. За тях са характерни високи разходи и съответстващо високо инкрементално съотношение при оценката им (ICER). Прилагат се за лечение на ултраорфан заболявания, които са хронични, тежко инвалидизиращи и/или животозастрашаващи и имат потенциала за дългосрочна употреба (в рамките на цял живот) [11].

Разработването на ново лечение за дадено рядко заболяване среща две **основни затруднения**: липсата на разбиране или познаване на патофизиологията на заболяването и липсата на интерес от страна на фармацевтичната индустрия в областта на редките заболявания [12]. При прилагане на стандартните методи за оценка на здравните технологии лекарствата сираци трудно показват благоприятно съотношение разход/ефективност и това, заедно с високите разходи за лечение, определя ограниченото финансиране на тези лекарства и ограничения достъп на пациентите до тях [13]. С въвеждането на законодателни изисквания се осигуряват стимули за развитие на лекарствата сираци [14].

1.1.2. Профилактика, етиология, време на изява, брой на редките заболявания

Описани са **над 5000 редки заболявания**, повечето от които са с **генетичен произход** [11]. Те засягат около **6-10% от населението** и са със значително влияние върху пациентите и техните семейства, здравната система, клиницистите и върху цялото общество. Засегнатите от редки заболявания в Европа са близо 30 млн., в САЩ – 25 млн., 1.2 млн. – в Австралия. За България очакваният брой пациенти с редки заболявания е около 400 хил. [15]. За сравнение диабетът засяга около 20.8 млн. души в САЩ и 1.4 млн. в Австралия [16].

Профилактиката на редките заболявания включва първични, вторични и третични мерки [15]. **Първичната профилактика** (предотвратяване появата на аномалии) цели елиминиране или редуциране на влиянието на рисковите фактори чрез изграждане на програми за контрол от обществените здравни агенции, провеждането на дейности по имунизиране; стриктен контрол върху употребата на токсични аг-

енти, стимулиране приема на фолиева киселина от бременните жени, контрол върху лекарствата, приемани по време на бременност. Към **вторичната профилактика** се отнасят провеждането на дородова (пренатална) диагностика. Прилагането на скрининг сред жени през първия триместър на бременността установява 90% от случаите на болестта на Даун (с честота 1 на 700 живородени), но с новите неинвазивни, кръвни геномни тестове – над 99,6% [15]. Прилагането на масов скрининг сред новородените [(**третичната профилактика (ранно лечение**)] осигурява навременно откриване на генетични заболявания като фенилкетонурия (в България от 1978 г.), вроден хипотиреоидизъм (в България от 1993 г), вродена надбъбречна хиперплазия и др. [17].

Скринингът за поставяне на ранна диагноза, последван от подходяща грижа, може да подобри драматично качеството на живот и да увеличи преживяемостта [18].

80% от редките заболявания са с определен генетичен произход, като могат да бъдат засегнати един или няколко гена или да са резултат от настъпили хромозомни аберации. Те могат да са унаследени или да са настъпили в резултат на de novo мутация. Наблюдават се при 3 до 4% от новородените [19]. Много от тях са причинени в резултат на **дефект в един ген (моногенни)** [13, 14], например – тежката средиземноморска анемия, бета-таласемията, като в България здрави носители са около 3% от населението. Анемията на Фанкони има няколко варианта, всеки резултат от **мутация в различен ген** [13, 20]. В други случаи **множество гени** могат да са отговорни за манифестирането на съответното рядко състояние [13]. Например един ген е отговорен за сърдечно-съдовата симптоматика при синдрома на Уилямс-Бюрен, а 7 други гена – за други сиптоми, характеризиращи заболяването [13, 21]. Най-често редките генетични състояния са **наследствени**, но могат да са резултат от **спорадична мутация *(de novo)***, както е напр. при ¼ от случаите на синдрома на Марфан. Съществуват следните основни типове унаследяване на моногенните болести: автозомно доминантно (мускулна дистрофия, тип "пояс крайник" 1В), автозомно рецесивно (муковисцидоза, бета-таласемия, болест на Гоше), Х-рецесивно, Х-доминантно, У-свързано, митохондриално [13, 14, 22]. Други редки заболявания са резултат от **инфекции** [13, 23, 24]. Като причини се посочват още **алергени** или действието на **дегенеративни, пролиферативни, тератогенни фактори**, или като следствие от **хранителен дефицит**. Някои редки заболявания са резултат от **съвместното действие на генетични и фактори от околната среда** [18]. Идентифицирането на причината за състоянието е важна стъпка в изграждането на базови познания относно възможностите за превенция и ефективно лечение [13].

Има различие по отношение на възрастта, при която редките заболявания се проявяват клинично. Симптомите се изявяват най-често при раждането или по време на детството, вкл. инфантилна спинална мускулна атрофия, невробромatoза, остеогенезис имперфекта и др. Други редки заболявания, като болестта на Хънтингтън, спиноцеребралната атаксия и тиреоидния тумор, са характерни за по-напреднала възраст [18].

1.1.3. Класификации на редките заболявания

Съгласно базата данни на Orphanet от хиляда известни редки заболявания, за които е възможно клинично идентифициране, само около 250 имат код в съществуващата Международна класификация на болестите (МКБ) ICD 10 версия [25], т.е. от приблизително 8000 редки заболявания и от 100 – описвани ежегодно, по-малко от 3% са кодирани [26] .

Тежестта на много от редките болести остава неизвестна поради липса на пълна класификация и на подходящо кодиране [17]. За целите на преодоляване на този проблем Орфанет си сътрудничи със СЗО, като събира всички публикувани експертни класификации и изгражда база данни от фенотипове, индексирани с ICD 10 кодове, MIM кодове, гени, начин на унаследяване, възраст на поява, разпространение [27]. Класификацията би могла да се изгради по различни показатели: патофизиология, анатомия, етиология, диагностициране, фенотип, прогноза, контрол на заболяването, епидемиология [25]. Подходящата класификация и кодираща система за всички редки болести ще подпомогнат правилното идентифициране на тези заболявания от националните здравни системи и от реимбурсната практика [17], ще предоставят адекватни данни за провеждане на статистически проучвания относно разпространението на редките болести, ще осигурят по-добро разпределяне на здравните ресурси, както и изграждане на епидемиологичен регистър [24].

В България липсва национален регистър за редките болести като съществуват няколко епидемиологични регистри с национален обхват: за бета-таласемия майор, хронична миелоидна левкемия, болест на Крон, болест на Уилсън, болест на Гоше, първична миелофиброза, невроендокринни тумори и др. [14] .

1.1.4. Трудности на пациентите с редки заболявания и мерки за преодоляване

Пациентите с много редки заболявания и техните семейства са на практика **изолирани и пренебрегвани**. Продължителността на живот на тези пациенти е значително намалена, много от тях имат затруднения, които стават източник на дискриминирането им и намаляване или елиминиране на възможността за получаване на образование, за професионално реализиране или социална дейност [1].

За повечето редки болести **не съществуват стандартизирани диагностични критерии**. В Европа се чака за поставяне на определена диагноза между 5 и 30 години [15].

Редкостта на тези заболявания може да създаде **трудности** сред засегнатото население, включващи: ненавременно поставяне на точна диагноза, липса на опитни здравни специалисти, трудност в намирането на полезна, точна и надеждна информация; провеждането на проучвания в областта е по-рядко срещано, разработването на нови лекарства може да е икономически неизгодно; понякога лечението е много скъпо (от 30 до 300 000 лева годишно за пациент). В развиващите се държави са налице и други проблеми, резултат от други ограничения в ресурсите.

„Гласът на 12 000 пациенти“ е книга, публикувана от EURORDIS, представяща изводите на EurordisCare2, EurordisCare3 от оценяването на диагностицирането, достъпа до грижи на 12 000 пациенти, представляващи 18 редки заболявания в 24 европейски страни. 25% от пациентите докладват, че са чакали между 5 и 30 години от първата поява на симптомите за потвърждаването на диагноза, 40% не са били диагностицирани поради неподходящи медицински интервенции, вкл. хирургично и психологично лечение. Генетично консултиране е било проведено само при 50% от случаите, а 25% от пациентите е трябвало да пътуват до различни региони на страната си, за да им бъде поставена диагноза, а 2% – в друга държава. Третата европейска здравна програма 2014-2019 би могла да постави устойчивостта на ресурсите за редки заболявания като приоритет [28].

За пациентите с редки заболявания от значение са достъпът до качествена грижа, равнопоставеността им с другите пациенти и солидарността [29].

Достъпът на пациентите до лекарства сираци е в тясна зависимост от следните фактори: националната осигурителна система, компетентните национални власти, фармацевтичната индустрия, пациентските организации, националните алианси.

Проучване, организирано от Eurordis през 2010 г., обхващащо пациенти от 10 страни от ЕС, оценява достъпа на пациенти до одобрените от EMA 60 „лекарства сираци“ и цените им и установява, че за около 1 от всеки 10 пациенти в ЕС, разработеното лекарство сирак е недостъпно. Въвеждането в различните държави на съответното лекарство сирак не е само въпрос на време – след първите 2 години, наличието на лекарства сираци не се подобрява в рамките на ЕС. Изводите, които очертава проучването, са: 1. Колкото по-рядко е заболяването, толкова по-ограничен е достъпът до лечение; 2. Колкото по-малка е съответната държава, толкова по-пренебрегнати остават пациентите; 3. Колкото по-добре организирана е националната здравна система в областта на редките заболявания, толкова по-добър е достъпът до лечение; 4. Колкото повече опит и осведоменост има за съответното заболяване, толкова по-добър е достъпът [30].

През последните 30 години редките заболявания и лекарствата сираци са във фокуса на здравните власти и фармацевтичната индустрия главно поради активното участие на пациентските организации. Развиват се **стратегиите за подкрепа** на координацията между пациентите от дадено рядко заболяване и техните лекари, осигуряване на информационни източници (*интернет, телегенетика*) на проучвания. Тези стратегии целят подобряване на достъпа до лекарства сираци [31].

1.1.5. Терапия на редките заболявания

За повечето редки заболявания **няма съществуващо лечение** [13]. Терапията може да модифицира заболяването, да го излекува или да промени изявата на симптом или функция. Тя може да се реализира с **малки молекули** (imatinib при хронична миелоидна левкемия, малигнен гастростромален тумор, дерматофибросаркома [32]), с протеини (ензимозаместителна терапия – например: с ензима глюкоцереброзидаза при болест на Гоше (съобщена 1974 г. с участието на българския изследовател П. Пенчев, и се прилага у нас успешно от 15 години), Laronidase при мукополизахаридоза I; Imiglucerase при болест на Гошé; терапия с моноклонални **антитела** – Brentuximab при лимфом на Ходжкин; Ofatumumab при хронична лимфоцитна левкемия [31]), с **ограничения в диетата** (фенилаланин-ограничителна диета), **модификация** в действащите фактори на околната среда (избягване на слънчевото греене при заболяването ксеродерма пигментоза), **медицински процедури** (флеботомия при хемохроматоза), **хирургични процедури** (отворена сърдечна операция при тетралогия на Фалот), **прилагане на медицински изделия** (ортопедична имплантация при синдром на Jeune), **органна трансплантация** (трансплантация на бъбрек и черен дроб при първична хипероксалурия), **костномозъчна трансплантация** (при синдром на Хърлър), **генна терапия** (при мускулна дистрофия тип Дюшен) и др. [13].

За някои редки болести **научният прогрес допринася за значителни подобрения по отношение на продължителността и качеството на живот за пациентите**. Проучвания относно основните механизми на заболяванията спомагат за подобряване на живота на пациентите с фенилкетонурия и хронична миелоидна левкемия [13].

Повечето лекарства сираци са предназначени за употреба от определена малка група пациенти. Съществуват и някои изключения като лекарства за лечение на няколко редки заболявания (sorafenib – за хепатоцелуларен карцином и напреднал стадий на бъбречноклетъчен карцином;

imatinib – с 6 отделни терапевтични показания и др.); лекарства, използвани за лечение на често срещани заболявания (напр. Bosentan, прилаган за лечение на белодробна артериална хипертония и при сърдечна недостатъчност), както и лекарства за често срещани заболявания, които получават впоследствие статут на лекарства сираци (напр. Sildenafil, Ibuprofen и др.) [33].

1.1.6. Качество на живот на пациентите с редки заболявания

Оценката на HRQoL (качество на живот, свързано със здравето – Health Related Quality of Life) за пациентите с редки болести може да спомогне за **идентифицирането на здравните нужди, за оценка на влиянието на заболяването и лечението и постигане на еволюция по отношение на здравния статус**, наблюдаван в естествения ход на заболяването. Редица проучвания сочат, че редките заболявания невинаги засягат очакваната продължителност на живот, но повечето от тези заболявания са свързани с физически, емоционални и/или психосоциални **ограничения**. При избор на инструменти за оценяване на качеството на живот на пациентите с редки болести трябва да се съблюдава за тяхната надеждност, съдържателност, критерийност и валидиране [2].

Много от редките болести имат **значително влияние върху много или всички аспекти на качеството на живот, свързано със здравето**, като относителното ниво на влияние върху различните домейни зависи от конкретното рядко заболяване. Например физическото състояние, социалната дейност могат да се влошават с прогресията на заболяването, а менталното здраве и емоционалното състояние да останат незасегнати [17]. Проучване сред български пациенти с болест на Гоше, муковисцидоза и хронична миелоидна левкемия прилага кратката форма на анкетата за качество на живота SF-36 и потвърждава, че разходите за лекарствена терапия на проследените пациенти с посочените заболявания са изключително високи, а качеството на живот е значително понижено [34].

Прегледът на проучвания в областта на редките заболявания и лекарствата сираци позволява да се очертае необходимостта от търсене на иновативни и „работещи“ терапевтични и диагностични подходи, основавайки се на постиженията на медицинската генетика предвид генетичния произход на преобладаващата част от редките заболявания.

1.2. Персонализираната медицина – същност и подходи

Проучванията в областта на ПМ се основават на същността, особеностите, подходите, възможностите и предизвикателствата пред нея.

1.2.2. Исторически преглед

Концепцията за ПМ съществува още от древността. Хипократ (460-370 пр. Хр.) индивидуализира лечението на заболяванията с идеята за „балансираните течности“. Гален (131-200 сл. Хр.) свързва 4-те хуморални фактора и техния баланс в организма с 4-те темперамента – меланхолик, холерик, флегматиг и сангвиник. Тези възгледи на медицината и индивидуалностите, с някои вариации, датира повече от 2 хилядолетия до XVIII-XIX век.

Модерната концепция съществува още от 1960 г., но чак през 1999 г. е официално публикувана като дефиниция [35].

1.2.2. Дефиниции

Различните автори дефинират ПМ по няколко начина:

- Модерната концепция за ПМ се базира на схващането за предписване на специфични лекарства/терапии, които са най-подходящи за определена популация на база фармакогенетична/геномна информация или биомаркери [34].
- ПМ се фокусира върху разработването на нови терапии и оптимизирането на лечението с прилагане на правилното лекарство в правилната доза в най-подходящия момент [36].
- ПМ дава възможност за предикция, превенция и лечение на заболявания, като се основава на индивидуалните нужди [37].
- Медицински модел, който предлага персонализиране на здравната грижа, като се използва генетична или друга информация.
- Прилагането на медицинско лечение към специфичните характеристики на всеки пациент не означава създаване на уникални лекарства или медицински изделия. Пациентите се разделят в субгрупи, отговарящи към определено лечение.
- ПМ използва информация за човешките гени, протеините, влиянието на околната среда с цел превенция, диагностика и лечение [38].
- Използва информация за гените на човека, протеините, ензимната активност, средата на клетките за целите на диагностициране и лечение на заболявания, вкл. рак [39].
- ПМ цели да индивидуализира химиотерапевтичните интервенции на базата на ex vivo (генетичен и протеомен профил) и in vivo (образни агенти за определяне на стадия, типа, тежестта на заболяването, както и отговора към определено лечение на конкретен пациент) информация относно специфичните характеристики на пациента и на самото заболяване [40].
- План за лечение, базиран на молекулен скрининг и на други диагностични тестове, определящи най-подходящия режим за дадения пациент. Подход за подобряване на прилагането на лекарства чрез използването на диагнос-

тични тестове (вкл. генетични – анализ на хромозомите, протеините, определени метаболити, за да се установят наследствени заболявания; резултат от мутация за клинични цели – скрининг на новородени, диагностични тестове, пренатална диагностика, преимплатационна генетична диагностика) [42] за максимизиране на клиничните ползи и разход/ефективността на терапиите [41].

● Целта на ПМ е индивидуализиране на терапевтичните интервенции, въз основа на омикс данни като геномика, протеомика, метаболомика и др., определяне на типа, стадия и тежестта на заболяването, както и дефиниране на правилното лечение за точния пациент [42].

● ПМ е нова концепция, целяща предвиждане на риска и лечението на заболяване въз основа на индивидуалния генетичен профил [43].

Персонализираната медицина си поставя за задача с помощта основно на генетични изследвания да определи точно вариантът на дадено заболяване, за да може да се направи прогноза за хода на болестта и да се открие и приложи съответното прицелното (таргетно) лечение.

В България персонализирано лечение се прилага за рака на дебелото черво, недребноклетъчния рак на белия дроб и рака на гърдата.

Разгледано в обектива на персонализираната медицина, стратифицирането е начин за идентифициране на група пациенти с общи биологични характеристики чрез използването на молекулярни, биохимични и образни диагностични тестове за избор на оптимално управление на заболяването и постигане на най-добрия възможен терапевтичен резултат [44].

1.2.3. Задачи и подходи на ПМ

В Регламент на Европейския парламент и на Съвета за установяване на „Хоризонт 2020“ – рамкова програма за научни изследвания и иновации (2014-2020 г.) се посочва, че „на изискванията на конкретни групи от населението се отговаря най-добре по интегриран начин – например в ***развитието на стратифицирана и/или персонализирана медицина, в лечението на редки болести*** и в предоставянето на решения за интелигентна заобикаляща среда за живеене или за самостоятелен начин на живот.“ [45].

През 2012 г. във Великобритания е приета национална стратегия: „Геномните технологии в здравеопазването“ [46]. Основна цел на стратегията е максимално бързото въвеждане на геномиката (геномните изследвания) и персонализираната медицина в здравеопазването. Създава се възможност за ранно откриване на генетичните рискове при редките генетични и при всички останали „социално значими“ болести, които са с генетични предразположения, с цел промяна в начина на живот, подобряване на диагностиката и лечението и откриване на нови прицелни места в клетката за нови ефективни лекарствени форми [47].

ПМ интегрира различни видове биологична информация и информация от околната среда. Източници на тази информация са разнообразни: омикс данни (геномна, протеомна, метаболомика и др.), молекулярна диагностика, други диагностични подходи [48]. Целта е да се изясни какво свързва гените, протеините и останалите физиологични отговори към външни стимули или към прогреса на заболяването. С прилагането на ПМ се постига поефикасно и ефективно разработване на лекарства, а с използването на омикс данните се осигурява подобряване на дизайна на клиничните проучвания, като пациентите се разделят на база профил на неотговаряне към терапията и профил на токсичност. ПМ подобрява *диагностичния процес*, осигурявайки подобряване на чувствителността на генетичните тестове и давайки възможност за по-ранно и точно предсказване на страничните реакции [47]..

ПМ изисква наличие на **биомаркерни предиктори** за идентифициране на възприемчивата пациентска популация. Биомаркерите са потенциално полезни не само от диагностицирането до излекуването на пациента от дадено заболяване, но и за целите на скрининга и оценката на риска. С напредъка в областта на геномиката, протеомиката, молекулярната патология се създават и генерират много „кандидати“ за биомаркери с клинична стойност и значение [49]. Биомаркерите се явяват ключов инструмент в диагностицирането и лечението не само на редките болести, но и при генетичните предразположения с приложение в перонализиранта медицина [50]. С помощта на биомаркерите се фокусираме върху определена пациентска популация, с което се постига клиничен резултат, както и значими финасови предимства.

Исторически белодробният рак е диференциран на дребноклетъчен и недребноклетъчен (NSCLC), всеки третиран неефективно с различни химиотерапевтици. С разбиране на различните причини биват създадени таргетни подходи за лечение. С въвеждането на **Crizotinib** при малка субпопулация с NSCLC, идентифицирана с ALK положителен биомаркерен тест поради наличен фузионен ген EML4/ALK, се постигат положителни резултати от лечението, без грешки в предписването и се гарантират потенциални спестявания за здравната система. Работата с правилните биомаркери и диагностични техники е изключително важна за разработване и адаптиране на нови терапии в сферата на ПМ [34]. Само 2 години са нужни на Crizotinib да достигне до пазара (най-краткият период в историята на лекарствената регулация), което се дължи на „силата“ на персонализираната терапия. При клиничното проучване на Crizotinib не се налага контролно рамо за плацебо лечение,

защото е известно наличието на фузионен протеин при ~ 4% от пациентите с белодробен рак [51, 52].

За да се изпълнят задачите на ПМ, трябва да се определят кои генетични маркери имат най-съществено клинично значение, да се лимитира т.нар. off-target ефект на геннобазираните терапии и да се провеждат клинични проучвания за идентифициране на генетичните вариации, свързани с лекарствения отговор [35]. National Institutes of Health (NIH) и Food and Drug Administration (FDA) изготвят програми, чрез които да инвестират в напредъка в тази сфера, в по-добро дефиниране на регулаторните пътеки за координирано одобрение на съвместно разработени диагностики и лечения, по-точна оценка на валидирането и клиничната полза на диагностиките и леченията. NIH подкрепя създаването на центрове за анализиране на химични вещества за откриване на потенциални кандидати за лекарства, както и за партньорство между публичния и частния сектор. Друга важна стъпка е разработването на тъканни банки, използване на геномен анализ за разбиране на молекулярния механизъм на заболяванията, прилагане на иновативни биологични терапии, използващи ембрионални стволови клетки или индуцирани плурипотентни стволови клетки.

Успехът на ПМ зависи от наличието на точни диагностични тестове за идентифициране на пациентите, имащи нужда и полза от съответното прицелно лечение [35].

Като *терапевтични подходи* се използват редица нови технологии. Откриването на лечение на онкологични заболявания е сред от най-важните цели на „персонализирана онкология“ [53]. Наймного усилия се полагат за създаване на таргетни противотуморни терапии [53, 54]. Генното секвениране от ново поколение (NGS) като диагностичен подход може да доведе до успешно диагностициране при над 50% от случаите, при които се наблюдава неуспех от класическите генетични тестове [56]. Прилагането на геномни технологии цели да подобри качеството на живот и ефикасността на здравната грижа, като се избягва прилагането на неефективни и рискови терапии [57].

Фармакогеномиката, фармакогенетиката, протеомиката и метаболомиката играят важна роля в развитието на ПМ.

Геномиката е клон на генетиката, изучаващи организми по отношение на техния геном (пълната ДНК секвенция) [42]. **Фармакогеномиката и фармакогенетиката** се основават на различията в определена ДНК секвенция, влияещи върху лекарствения отговор. Честите генетични вариации са единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs), генетични инсерции и делеции и вариации в броя копия гени (CNVs). **Фармакогеномиката**, изучавайки едновременно всички гени, и **фармакогенетиката**, изследвайки даден ген/гени последователно вариант по вариант, „търсят“ генетичните вариации, кодиращи ензимите, метаболизиращи лекарствата, рецепторите, транспортерите, таргетните молекули и как тези вариации въздействат, за да възникнат ефекти като лекарствен отговор или токсичност. **Целта** е разработване на по-подходящи предписващи критерии и по-ефективни лекарства. Фармакогенетиката може да доведе до прецизиране на фаза 1 на клиничните проучвания чрез фокусиране на индивидуалния генотип, определен чрез преклинично тестване. По-ранното идентифициране на проблема ще доведе до значителни спестявания за развойна дейност [38, 58].

Протеомиката е клон на генетиката, изучаващ пълния набор протеини, кодирани от генома (едновременно се изследват много белтъци). Протеомните и геномните технологии могат да увеличат разнообразието от таргети за откриване и разработване на нови лекарства чрез идентифициране на протеини, таргетиране на протеини с различна структура, идентифициране на механизмите на действие на лекарствата [59].

Молекулярната диагностика определя специфичните секвенции в ДНК и РНК, които могат да са свързани с дадено заболяване, включително единични нуклеотидни полиморфизми (SNP), делеции, инсерции и др. Като дава възможност за поставяне на точни диагнози и за предписване на ефективни и безопасни лекарства [60, 61].

1.2.4. Основни терапевтични и диагностични практики с приложение в ПМ

Липозоми. През последните 40 години радиобелязаните липозоми са важен иструмент в преклиничната оценка на липозомни лекарства. Очаква се прилагането в бъдеще на липозомен образен агент за селекция на пациенти в рамките на клинично проучване, което се очертава като иновативна стъпка в персонализираната медицина и онкотерапията. Липозомните образни агенти могат да се прилагат с цел индивидуализиране на дозовия режим, за оценка на терапията, промяна в терапевтичните протоколи, което от своя страна би довело до увеличаване на преживяемостта на онкоболните. Създадените липозоми, които могат да достигат селективно до съответната тъкан (напр. туморна), могат да транспортират лекарства или образни агенти. Те позволяват прилагане на тераностичен подход (комбиниране на диагностична процедура и лечение едновременно) [62] с голям успех в ПМ [63].

Генна и клетъчна терапия. Прилагането на генна и клетъчна терапия е особено значимо при наследствените заболявания. Прилагането на генна терапия е съпроводено с удължаване на преживяемостта на пациенти с първичен имунодефицит с 10-15 години. В ход са клинични проучвания за прилагане на клетъчна терапия на различни тъкани

(трансплантация), вкл. корнеа, ретина, мускулна тъкан. Различни клетъчни терапии имат значение за подобряване на безопасността на трансплантацията на костен мозък при деца с ракови заболявания. Прогрес има в генетичното създаване на лимфоцитни популации за таргетиране и унищожаване на туморни клетки. Спешното прилагане на генна терапия включва кожни и неврологични заболявания като epidermolysis bullosa (рядко заболяване), епилепсия, левкодистрофия. Провеждат се проучвания за прилагане на генна терапия за хемофилия, мускулна дистрофия, метаболитни заболявания. За реализирането им е нужен технологичен напредък в областта на клетъчните култури, векторния дизайн, трансдукционните методи [64].

Клетъчностволовата биология се очертава като важна и бързоразвиваща се област на изследване с голям потенциал за разбирането на нормалните физиологични и на патологичните меанизми и за разработване на нови терапевтични подходи за възстаноявяване на тъканите. Прилагането ù обаче е свързано с фундаментални етични и политически въпроси, които не могат да се пренебрегнат [65].

Напредъкът в нанотехнологиите и инженерната химия има отношение към разработване на много различни лекарстводоставящи системи [66]. Наномедицината – приложението на нанотехнологиите в здравните грижа, е революционен, сравнително нов подход за доставката на лекарства в организма, молекулярна образна диагностика, намалени странични ефекти, възможност за тераностика. Персонализираната наномедицина има способността да комбинира наномедицината с клинични и молекулярни биомаркери (омикс данни), постигайки подобрена прогноза и управление на заболяването, както и индивидуализирана лекарствена селекция и дозов профил за осигуряване на максимална ефикасност и безопасност.

Приложението на наномедицината при терапията на ракови заболявания е обещаващ подход, който ще осигури ефективно и безопасно лечение [67]. Тумор-насочени хитозан-базирани наночастици изпълняват диагностика и терапия на ракови заболявания. Те са уникални заради 3 характерсистики, които притежават: стабилност в серум, деформируемост, бързо навлизане в туморните клетки [68].

С нанолекарствата, които са предназначени за таргетна лекарствена доставка, се подобрява биоразпределението на лекарството, насочва се активната молекула към засегнатите тъкани и се протектира здравата тъкан. Нанотехнологията има отношение и към регенеративната медицина [69].

Визията за здравните грижа на бъдещето е за изграждане на система, в която грижата за пациента се подобрява чрез използване на информация за индивидуалния човешки геном и неговите продукти – белтъци, ензими и др. Това изисква колаборация между различни науки: математика, физика, химия, информационни и комуникационни технологии, биоинформатика и създаване на нови подходи за диагностика и терапия. Изграждането на програми за съвместни действия между учените може да увеличи влиянието на изследванията в областта на ПМ върху регулаторните органи, вземащите решения в здравеопазването, фармацевтичните и осигурителните компании и обществото [68, 70]. ПМ обещава да доведе до по-добро качество в лечението на индивидуалния пациент и до по-ниски разходи, което предопределя голямото значение и принос на ПМ в медицинската наука и практика.

1.3. Приложение на ПМ в областта на РБ

С иновативни методи може да се достигне и блокира експресията на специфични гени. Доставката на вектори, коригиращи гени, на siRNA, на ген-специфичен инхибитор правят възможно реализирането на подход за диагностициране на свръхекспресиран ген, включен в патогенезата на някои редки заболявания и създаването на молекулярно лекарство, което специфично да таргетира проблемния ген [71]. Генната терапия е показала клинична ефикасност за редица редки заболявания чрез използване на различни подходи и вектори: конгенитални очни заболявания, наследствени имунни заболявания. Генната терапия на липопротеин липазния дефицит е първата лицензирана генна терапия в Европа. Тези клинични успехи повишават надеждата за разработване на генни трансферни подходи и за други редки заболявания, за които са налични незадоволителни терапевтични опции [72].

Елементите, които биха могли да се вземат под внимание при прилагането на концепцията на пероналзираната медицина към конкретен пациент с РБ са:

1. Слабо разпространение, но засягане на значителен брой пациенти – около 30 млн. в ЕС.
2. Хетерогенност и разнообразие на редките болести.
3. Всеобхватна медицинска и психологическа грижа за пациента.
4. Значителна социална, здравна и икономическа тежест на редките болести.
5. Възможности за генетично консултиране, пренатална диагностика, преимплатационна генетична диагностика.
6. Географска отдалеченост на отделните клинични случаи.
7. Терапевтични възможности и разработване на терапия [73].

Развитието на персонализираната медицина и нарастването на значението на геномните проучвания мотивира провеждането на проучвания за лекарствата сираци [74].

С персонализирането на медицинската наука се подобрява индивидуалната здравна грижа за пациентите с РБ, като се акцентира на уникалната биологична индивидуалност и взаимодействието ѝ с околната среда.

1.4. Конкретни РБ, обект на ПМ

Стратифицираният терапевтичен подход се прилага при някои РБ с генетичен произход. Представяме някои от тези заболявания, като е посочен патогенетичния механизъм и възможните терапевтични подходи – настоящ и персонализиран.

Муковисцидозата (по данни на пациентската организация броят на пациентите в България е около 200) се причинява от мутация в CFTR ген, кодиращ експресията на cAMP- и cGMP-регулирани епителните хлорни канали. Симптоматичните терапии, третиращи засегнатите от заболяването органи, увеличават продължителността на живот с близо 40 години. Последни проучвания в областта на стволовоклетъчната биология позволяват култивиране на миниорган от определен пациенти и преклиничното тестване на нови лекарства или комбинации, които да са оптимално подходящи за индивида [75, 76]. Ivacaftor (CFTR потенциатор) е персонализирано лекарство, подходящо за около 5% от пациентите с муковисцидоза с p.Gly551Asp мутация [77].

Дерматофибросаркома протуберанс е много рядко заболяване на меките тъкани, свързано с формирането на специфична хромозомна транслокация – t (17;22)(q22;q13), в резултат на което се образува фузионен ген COL1A1-PDGFB (фузия между COL1A1 – колаген 1 алфа 1 ген) и разстежен фактор B (PDGFB). Прилагането на таргетна терапия с иматиниб невинаги се оказва успешно поради резистентност. Чрез геномно секвениране за идентифициране на механизмите за развитие на резистентност и прилагането на персонализирана противоракова терапия се цели постигане на резултати в лечението на това заболяване [78].

Лимфангиолейомиоматозата е рядко деструктивно белодробно заболяване, засягащо в по-голяма степен жените. Мутация в TSC ген настъпва в LAM клетките, което води до активиране на mTOR1 пътя. Инхибирането на mTOR1 пътя със sirolimus може да индуцира частичен отговор. Ключови моменти за постигане на иновация в изследванията са: 1) хормонално таргетирана терапия; 2) аскуларен ендотелен растежен фактор и други плазмени биомаркери и 3) използване на хистологични и молекулярни находки от биопсичен материал, за да се даде възможност за прилагане на персонализирани терапии [79].

Болестта на Erdheim-Chester е рядка CD68+ non-Langerhans cell хистиоцитоза с мултиорганно засягане. Етиологията е неясна, като са идентифицирани соматични BRAF мутации. Като терапевтични схеми се прилагат цитотоксична химиотерапия, cladribine, кортикостероиди, трансплантация на костен мозък, както и насочени към самата генна мутация – BRAF инхибитор Vemurafenib [80].

Едрогранулирана лимфоцитна левкемия е клас редки лимфопролиферативни заболявания. Терапията с имуносупресивни агенти – methotrexate, cyclophosphamide или cyclosporine, води до отговор при близо 50% от пациентите. Очертава се нуждата от разработване на по-добри терапевтични агенти. Потенциални таргети са следните сигнални пътища: FasL, PDGFR, STAT3, NF-κB, MAPK, PI3K/AKT, както и IL-15 рецептор [81, 82].

Невромикс е европейски проект, целящ разработване на нови терапевтични и диагностични методи за редки **невромускулни и невродегенеративни заболявания** на база прилагане на омикс технологиите. Обхванати са 10 редки невромускулни и невродегенеративни заболявания, засягащи предимно кортекса, базалния ганглий, церебелума, гръбначния мозък, периферните нерви, невромускулните връзки и мускулите – болест на Хънтингтън, фронтотемпорална лобарна деменция, наследствена спастична параплегия, атаксия, моторно невронно заболяване, наследствена моторна невропатия, конгенитален миастеничен синдром, конгенитални мускулни дистрофии и миопатии, мускулни дистрофии, мускулни каналопатии. Задачите пред изследователите са откриване на гените, биомаркерите, свързани със заболяванията, тяхното прилагане в клиничната практика и разработването на иновативни терапии въз основа на идентифицираните таргети за молекулите чрез омикс технологиите, изграждане на биобанки [83].

Хроничната миелоидна левкемия (брой на пациентите в България – 328) [84] е клонално миелопролиферативно заболяване, възникващо в единична хематопоетична стволова клетка. При повече от 90% от случаите се идентифицира филаделфийска хромозома, резултат от реципрочна транслокация между дългите рамена на хромозоми 9 и 22 [14]. Откриването на тирозикиназните инхибитори (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib) за лечение на ХМЛ на база идентифицирането на bcr/abl тирозинкиназата, произвеждана от Ph(+) хромозоми и отговорна за повишеното клетъчно делене, е революционна стъпка напред, която значително подобрява състоянието на пациентите [85]. Проучване, проведено за пациенти с ХМЛ в България, показва, че най-ниски разходи се реализират при терапия с втора генерация ТКИ Nilotinib, поради по-високата ефективност и по-ниска честота на нежелани лекарствени реакции [86].

Алфа 1 антитрипсиновият дефицит (А1АД) не е рядко заболяване, но рядко се диагностицира. Характеризира се с ниски нива на протеин алфа-1 антитрипсин и може да причини тежки състояния като хронична обструктивна белодробна болест и чернодробни заболявания (цироза и хепатома). Резултат е от мута-

ция в ген SERPINA, отговорен за синтеза на алфа 1 антитрипсина. Интравенозната терапия с аугментин е единственото специфично лечение за емфизема, свързана с А1АД. Редкостта и разнообразните характеристики на заболяването налагат необходимостта от индивидуализиране на терапията. Обещаваща е генната терапия – интрамускулно инжектиране на вирус, носещ нормалния човешки А1АТ-ген [87].

Съществуват различни подходи, използвани от регенеративната медицина за повлияване на отделните стадии на рядкото кожно заболяване **epidermolysis bullosa** – *клетъчна терапия*; фибробластна терапия за рецесивна дистрофична епидермолиза, прилагане на мезенхимни стволови клетки, костномозъчна трансплантация, индуцирани плурипотентни стволови клетки; *генна терапия*: ex vivo кератиноцитна терапия, директна генна апликация, генен сайлънсинг; *протеиннозаместваща терапия* с колаген тип VII, ламинин 332. Областта на регенеративната медицина се развива бързо, като се разработват нови технологии, което би осигурило лечение или дори излекуване на пациентите от тези редки кожни заболявания [88].

Pachyonychia congenita е рядко кожно заболяване, което се причинява от мутации в гените: KRT6A, KRT6B, KRT16, и KRT17, отговорни за синтеза на кератин. Възможни персонализирани подходи са прилагането на технологии като блокиране на специфичини гени (siRNA) – блокират експресията на таргетните гени в кератиноцитите; генната терапия – заместителна процедура, при която дефектният ген се замества с коригирана версия [89].

За някои редки генетични заболявания са разработени или са в процес на разработка иновативни персонални терапевтични подходи. Това поставя на фокус нуждата от продължаващи проучвания в тази област.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От разгледаната научна литература и въз основа на българския опит относно редките заболявания и персонализираната медицина ясно се очертава необходимостта от въвеждането на иновативни подходи, диагностични методи и индивидуализирани терапии за пациентите с редки заболявания. Предвид трудностите, свързани най-вече с липсата на адекватна терапевтична схема, пациентите с редки болести, наред с останалите пациенти с широко разпространени заболявания, имат право на качествена и ефективна здравна грижа. В резултат от индивидуализирания подход, приложен към конкретни редки болести, биха се постигнали значителни ползи за пациентите и здравеопазването като цяло.

Прилагането на подходите на ПМ към „редките“ и „честите социалнозначими“ болести е предизвикателство пред здравната система, но дава възможност *чрез персонализиран подход* за подобряване на състоянието и качеството на живот на пациентите, преодоляване на демографската криза, както и води до спестяване на средства от неотговаряща терапия, усложнения или нежелани лекарствени реакции.

За постигане на тези цели е крайно необходимо приемането на Национална програма за редките болести и мобилизиране и интегриране на усилията на съществуващия значим кадрови и инфраструктурен ресурс на българските факултети по медицина, фармация, обществено здраве и комуникационни технологии.

Авторите изказват сърдечна благодарност на проф. д-р Иво Кременски, дм, Национален консултант по медицинска генетика, за оказаната професионална помощ и съвети при изготвянето на настоящата статия.

Речник на термините

Health related quality of life	Качество на живот, свързано със здравето
Биоинформатика	Приложението на компютърни експертизи за анализ, визуализиране, създаване на каталог и интерпретиране на големи бази от биологични данни относно геномните секвенции на хора и други организми.
Биомаркер	Характеристика, която може да бъде обективно измерена и оценена като индикатор за нормални биологични процеси, патогенетични процеси, или фармакологични отговори към терапевтична интервенция.
Ген	Основната единица на наследствеността, локализирана в хромозомите. Около 2% от ДНК, която носи генетична информация, необходима за синтезирането на белтък.
Генна терапия	Генната терапия е експериментална технология, прилагаща гени за лечение или профилактика на заболяване. В бъдеще се очаква тази технологии да позволява на лекарите да лекуват дадено заболяване чрез замяна, инактивиране, активиране или въвеждане на нов ген.
Геномно секвениране	Определяне на реда на ДНК нуклеотидите или последователността базите („буквите“) в генома.
Геномика	Прилагане на специфични технологии за анализ на по-широк набор от генетична информация – за целия геном.
Геном	Цялата наследствена информация на организма. Човешкият геном е съставен от над 3 млрд. бази – „генетични букви“.
Генотип	Специфичната генетична идентичност на всеки организъм.
Клетъчна терапия	Терапия, при която се трансплантират клетки, с цел възстановяване или заместване на увредена тъкан.
Липозоми	Сферични структури, изградени от фосфолипиди, с диаметър между 15 nm и 1000 nm, които могат да преминават през мембраната на клетките и да транспортират лекарства и други вещества в човешкото тяло.
Метаболомика	Едновременно изследване на множество метаболити.
Молекулярна генетика	Изучава структурата и функцията на гените на молекулярно ниво (ДНК, РНК, белтък, метаболит).
Мутация	Промени в секвенцията на ДНК под въздействието на различни химични и физични фактори или в хода на репликацията на ДНК.

Наночастици	Микроскопични частици с наноразмери между 1 и 100 nm, най-често със сферична форма, които могат да осъществяват доставка на лекарства и гени до клетките, както и да осъществяват ролята на контрастни агенти.
Протеомика	Едновременно изследване на много или всички белтъци.
Стратифицирана медицина	Управлението на група пациенти със сходни характеристики по отношение на дадено заболяване чрез прилагане на молекулярни диагностични тестове за определяне на най-подходящата терапия с цел постигане на възможно най-добрите терапевтични резултати за тази група пациенти.
Фармакогенетика	Изучава въздействието на вариациите в отделните гени върху лекарствения отговор и метаболизъм.
Фармакогеномика	Изучава въздействието на вариациите на всички или голяма група от гени върху лекарствения отговор и метаболизъм.
Фенотип	Наблюдаваните белези (клинични, хистологични, биохимични) на индивидите, проявени в резултат на генотипа и влиянието на факторите на средата.

Библиография

1. Tutton, R. Genomics and the Reimagining of Personalized Medicine.
2. 28 February 2009, INFOPACK"Patient care, a public affair", EURORDIS, European Union, 2010, Available at: http://download.rarediseaseday.org/Rare%20Disease%20Day%20Info%20pack%202009.pdf (Accessed 18.07.2013)
3. 2009 Report on Initiatives and Incentives in the Field of Rare Diseases, Available at: http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1365 (Accessed 18.07.2013).
4. Национална програма за редки болести, 2009-2013 (генетични, вродени малформации и ненаследствени заболявания) Available at: http://www.mh.government.bg/Articles.aspx?lang=bg-BG&pageid=427&categoryid=889 (Accessed 14.07.2013).
5. O'Sullivan, A. Should orphan drugs be subjected to value-based assessments, International Society of Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR), 17th Annual Meeting, 4 June 2012, Available at: http://www.ispor.org/meetings/WashingtonDC0512/releasedpresentations/IP5-Sullivan.pdf, (Accessed 20.07.2013).
6. Orphan Drug Act – Excerpts, Public Law 97-414, Available at: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/OrphanDrugAct/default.htm, (Accessed 02. 2013).
7. Developing Products for Rare Diseases & Conditions, FDA Food and Drug Administration, Available at: http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm , (Accessed February 2013).
8. Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета от 16 дек. 1999 г. за лекарствата сираци (Available http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:BG:PDF) (Accessed: 14.07.2013)
9. Orphan Drugs in Australia, Orphanet, Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_AUS, (Accessed 02. 2013).
10. Orphan drugs in Japan, Orphanet, Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_JAP# policy , (Accessed 02. 2013
11. National Institute for Health and Clinical Excellence Appraising Orphan Drugs, DRAFT v3, Available at: http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf, (Accessed 02.2013)
12. Fischer, A., P. Borensztein et Cl. Roussel. The European Rare Diseases Therapeutic Initiative. – PLoS Medicine, **2**, 2005, № 9, 243, 0846-0848, Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1188253/pdf/pmed.0020243.pdf (Acccesed 18.07.2013
13. Drummond, M. et. al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. – Int. J. Techn. Ass. Health Care, **23**, 2007, № 1, 36-42. Available at: http://www.ualberta.ca/~dcl3/Ref_2007-Aug-17/Orphan%20drugs/Assessing+economic+challenges+of+orphan+drugs.pdf, (Accessed 02.2013).
14. Field, M. et T. Boat. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. The National Academies Press, 2010.
15. Тончева, Д. и кол. Редки генетични болести. С., 2014.
16. Zurynski, Y. et. al. Rare childhood diseases: how should we respond?, Archives of Disease in Childhood, **93**, 2008, 1071-1074, Available at: http://www.apsu.org.au/assets/workshops/rare-diseases/ADC-rare-diseases-how-should-we-respond.pdf (Accessed 18.071.2013).
17. Кременски, И. Първична профилактика на спина бифида и аненцефалия с фолиева киселина. 4.01.2011. Available at: http://www.bg-mamma.com/index.php?action=article;id=733.
18. Posada de la Paz, M., et. al. Rare Diseases Epidemiology, Springer, 2010, 686.
19. Yaneva-Deliverska, M. Rare Diseases and genetic discrimination. – Journal of International Medial Association "Bulgaria" – Annual Proceeding (Scientific Papers), ISSN: 1312 773X (Online), **17**, 2011, № 1, 116-119, Available at: http://www.journal-imab-bg.org/issue-2011/book1/vol17b1p116-119.pdf (Accessed 17.07.2013).
20. Kee, Y. et A. D'Andrea. Expanded roles of the Fanconi anemia pathway in preserving genomic stability, Genes & Development, 24, 2010, 1680-1694, Available at: http://intl-genesdev.cshlp.org/content/24/16/1680.full.pdf+html (Accessed 18.07.2013).
21. COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. – Official Journal of the European Union, 2009/C151/02, Available at: http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF (Accessed 17.07.2013).
22. Morisaki, H. et al. Mutation of ACTA2 gene as an important cause of familial and nonfamilial nonsyndromatic thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD). – Human Mutation, **30**, 2009, № 10, 1406-1411.
23. Lu, M. Lemierre Syndrome Following Oropharyngeal Infection: A Case Series. – J. Am. Board Family Med., **22**, 2009, № 1, 79-83, Available at: http://www.jabfm.org/content/22/1/79.full.pdf (Accessed 18.07.2013).
24. Albilia, J. et. al. Lemierre Syndrome from an Odontogenic Source:A Review for Dentists. – J. Can. Dental Assoc., 2010, Available at: http://www.jcda.ca/uploads/pdf/a47.pdf (Accessed 17.07.2013).
25. 2011 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe of the European Union Committee of experts on rare diseases, Part I : Overview of rare disease activities in Europe and key developments in 2010, European Union 2011, ISBN: 978-92-79-20791-4, Available at http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1368 (Accessed 17.07.2013).
26. Robinson, P. Classification and coding of rare diseases:Overview of where we stand, rationale, why it matters and what it can change, From 6th European Conference on Rare Diseases and Orphan Products, ECRD, May 2012, Brussels. – Orphanet Journal of Rare Dis., **7**, 2012, № 2, A10, Available at: http://www.ojrd.com/content/pdf/1750-1172-7-S2-A10.pdf , (Accessed 17.07.2013).
27. Rath, A.et al. Classification of rare diseases: a worldwide effort to contribute to the International Classification of Diseases, From 5th European Conference on Rare Diseases (ECRD 2010), Poland, May 2010. – Orphanet Journal of Rare Diseases, **5**, 2010, № 1, O21, Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958379/pdf/1750-1172-5-S1-O21.pdf, (Accessed 17.07.2013).
28. Moliner, A. European Union action in the field of Rare Diseases, Krakow, 14-15th May 2010, Available at: http://www.rare-diseases.eu/2010/IMG/File/Session_25_Montserrat.pdf, (Accessed 20.07.2013).
29. COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. – Official Journal of the European Union, 2009/C151/02, Available at: http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF (Accessed 17.07.2013).
30. Cam, Y. et. al. Inventory of Access and Prices of Orphan Drugs across Europe: A Collaborative Work between National Alliances on Rare Diseases & Eurordis, 2010.
31. Hansen, J. Rare Diseases and Orphan Drugs: A comprehensive approach of strategic perspectives. – J. Communication In Healthcare, **5**, 2012, № 4p 199-219.
32. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, Orphanet Report Series, January 2013, Available at: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf , (Accessed 02.2013)
33. Attina, T.et al. Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure, and beyond. – Heart and Education in heart, **91**, 2005,825-831.

34. Kamusheva, M., Sv. Georgieva, D. Lakic, K. Mitov, A. Savova, A. Stoimenova et G. Petrova. A health-related quality of life and pharmacotherapy costs study for patients with cystic fybrosis, gaucher disease and chronic myeloid leukemia in Bulgaria. – Biotechnol. & Biotechnol. Eq., **27**, 2013, № 3, 3896-3900.
35. Allport, S. Personalised Medicine – the Future of Blockbuster Pharma? Phenestra, F. S. Collins, 2013.
36. Hamburg, M. et al. The Path to Personalized Medicine. – N. Engl. J. Med., 363, 2010, № 4, 301-304.
37. Tutton, R. Personalizing medicine: Futures, present and past. – Social Science & Med., **75**, 2012, 1721-1728.
38. Redekop, W. The Faces of Personalized Medicine: A Fraework for Understanding Its Meaning and Scope. – Value in Health, **16**, 2013, S4-S9.
39. Viopoulou, A. Pharmacogenomics: – Current applications and future prospects towards personalized therapeuticals. – JBUON, **18**, 2013, № 3, 570-578.
40. Lammers, T. et alл Personalized nanomedicine. – Clin. Cancer Res., **18**, 2012, 4889-4894.
41. Leopolda, C. et al. Personalised medicine as a challenge for public pricing andreimbursement authorities – A survey among 27 Europeancountries on the example of trastuzumab. – Health Policy, **113**, 2013, 313-322.
42. Peer, D. Precision medicine – Delivering the goods? Cancer Let., 2014, Article in press
43. Vladescu, C. et M. Ciutan. Personalized medicine: A New Approach of the Healthcare in Europe. – Management in Health, **15**, 2011, № 2.
44. Stratification biomarkers in personalised medicine. – European Commission, DG Research – Brussels, 10-11 June 2010.
45. Регламент на Европейския парламент и на съвета за установяване на „Хоризонт 2020" – рамкова програма за научни изследвания и иновации (2014-2020 г.) http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2011:0809:FIN:BG:PDF.
46. Building on our inheritance Genomic technology in healthcare: A report by the Human Genomics Strategy Group. January 2012.
47. Кременски, И. Национален консултант по медицинска генетика към Министерство на здравеопазването: Бъдещето е на персонализираната медицина (II част) http://www.puls.bg/health/hot-news/news_12615.html
48. Scutari, M. Personalized medicine: Taking a New Look at the Patient, 2014.
49. Kumar, M. et al. Biomarkers of disease in medicine, Current Trends in Science, 403-417. http://www.ias.ac.in/pubs/splpubs/pjubileebook/403.pdf
50. Ferlini, A1., C. Scotton et G. Novelli. Biomarkers in rare diseases. – Public Health Genomics, **16**, 2013, № 6, 313-321.
51. Vaidyanathan, G. Redefining clinical trials: the age of personalized medicine. – Cell, **148**, 2012, 1079-1080.
52. Personalised medicine in oncology: questions for the next 20 years.Cooment, thelancet.com/oncology, **13**, 2012, 448-449.
53. Shujun, L. Epigenetics Advancing Personalized Nanomedicine in Cancer Therapy, Adv Drug Deliv Rev., **64**, 2012, № 13, 1532-1543.
54. Fleck, R. et al Trends in Personalized Therapies in Oncology: The Capitalist's Perspective. – J. Pers. Med., **2**, 2012, 15-34.
55. Hayes, D. et al. Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies an dmobile health technology. – BMC Med., **12**, 2014, 37.
56. Bauer, D. et al. Genomics and personalized whole-of-life healthcare. – Trends in Molecular Medicine, **20**, 2014, 1-8.
57. Martinez, M. et M. Rossbach. Translational genomics in personalized medicine – scientific challenges en route to clinical practice
58. Ortega, V. E. et D. A. Meyers. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. – J. Allergy Clin. Immunol., **133**, 2014, № 1, 16-26.
59. Pierotti, M. et al. Targeted therapies: the rare ancer paradigm. – Molecular Oncology, **4**, 2010, 19-37.
60. Blair, E. Molecular diagnostics and personalized medicine: value-assessed opportunities for multiple stakeholders. – Personalized Med., **7**, 2010, № 2, 143-161.
61. Verweij, J. et al. Moving molecular targeted drug therapy towards personalized medicine: issues related to clinical trial design. – Molecular Oncology, **6**, 2012, 196-203.
62. Ryu, J. H.a et al. Theranostic nanoparticles for future personalized medicine. – J. Controlled Release, 2014.
63. Petersen, A et al. Liposome imaging agents in personalized medicine. – Advanced Drug Delivery Rev., **64**, 2012, 1417-1435.
64. Tremlay, J. et al. Role of genomics on the path to personalized medicine. – Metabolism Clin. Exp., **62**, 2013, 0S2-S5.
65. Ferreti, P. et al. Autologous stem cells for personalized medicine. – New Biotechnology, **29**, 2012, № 6, 641-650.
66. Theek, B. et al. The theranostic path to personalized nanomedicine. – Clin. Transl. Imaging, **2**, 2014. 67-76.
67. Shiekh, F. Personalized nanomedicine: future medicine for cancer treatment. – Int. J. Nanomedicine, **8**, 2013, 201-202.
68. Kim, K. et al. Tumor-homing multifunctional nanoparticles for cancer theragnosis: Simultaneous diagnosis, drug delivery, and therapeutic monitoring. – Journal of Controlled Release, **146**, 2010, 219-227.
69. Boisseau, P. et al. Nanomedicine, nanotechnology in medicine, C.R. Physique, **12**, 2011, 620-636.
70. Louca, S. Personalized medicine – a tailored health care system: challenges and opportunities. – Croat. Med. J., **53**, 2012, № 3, 211-213.
71. Kaspar, R. Challenges in Developing Therapies for Rare Diseases Including Pachyonychia Congenita. – Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, **10**, 2005, 62-66, Available at: http://www.transderminc.com/PDFs/PC_Proceedings_Kaspar.pdf (Accessed 17.07.2013).
72. Gene Therapy for Rare diseases: Summary of a National Institutes of Health Workshop. – Human Gene Therapy **24**, 2012, 355-362.
73. Palau, F. Personalized Medicine in Rare Diseases, Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, and CIBER de Enfermedades Raras Valencia, Spain, Available at http://digital.csic.es/bitstream/10261/47807/1/Palau_Personalized%20Medicine%20in%20Rare%20Diseases%202012.pdf, (Accessed 17.07.2013).
74. Rubinstein, Y. et al. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: rare disease-HUB (RD-HUB). – Contemporary Clinical Trials, **31**, 2010, № 5, 394-404, Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609392, (Accessed 19.07.2013).
75. Ikpa, P. et al. Cystic fibrosis: Towards personalized therapies, The international Journal of Biochemistry and cell biology, **52**, 2014, 192-200.
76. Becq, F. et al. Pharmacological therapy for cystic fibrosis: From bench to bedside. – J. Cystic Fibrosis, **10**, 2011, № 2, S129-S145.
77. Lynn, I. Personalised medicine in cystic fibrosis is unaffordable. – Paed. Resp. Rev., **15S**, 2014, 2-5.
78. Hong, J. et al. Genetic Aberations in Imatinib-Resistant Dermatofibrosarcoma Protuberans Revealed by Whole Genome Sequencing. – PLOS ONE, **8**, 2013, № 7, e69752.
79. Chemaly, S. et E. Henske. Towards personalized therapy for lymphangioleiomyomatozis: lessons from cancer. – Eur. Respr. Rev., **23**, 2014, 30-35.
80. Munoz, J. et F. Janku. Erdheim-Chester Disease: Characteristics and Management. – Clin. Chem. Lab. Med., **52**, 2014, № 6, 795-797.
81. Steinway S. et T. Loughran. Targeting IL-15 in large granular lymphocyte leukemia. – Expert Rev. Clin. Immunol., **9**, 2013, № 5, 405-408.
82. Adamkovich, N. et al. Large granular lymphocyte leukemia. A rare disease with personalized treatment options. – Orv. Hetil., **155**, 2014, № 11. 414-9.
83. Straub, V. et al. NeurOmics: -omics research for diagnosis and therapy in rare neuromuscular and neurodegenerative diseases – an EU funded FP7 project
84. Епидемиологични регистри за редки болести в България. 2014, № 2. http://raredis.org/pub/Epi_Reg_Report_2014_BG.pdf
85. Kantarjian, H., Sawyers, Ch et.al., Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia, The New England Journal of Medicine, **346**, 2002, № 9, 645-652.
86. Savova, A., M. Kamusheva, S. Georgieva, A. Stoimenova and G. Petrova. Budget impact analysis of chronic myeloid leukemia treatment in Bulgaria. – Biotechnol. & Biotechnol. Eq. 27, 2013, № 1, 3595-3598
87. Stockley, R. et al. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalized approach. – OJRS, **8**, 2013, 149.
88. Uitto, J. Rare heritable skin diseases: targets for regenerative medicine. – J. Investig. Dermatol., **132**, 2012, 2485-2488.
89. Kaspar, R. Challenges in developing therapies for rare diseases including pachyonuchia congenital, - J. Investig. Dermatol. Symp. Proc., **10**, 2005, 62-66.