

## Ugledni profesor, forenzičar i genetičar o personaliziranoj medicini i liječenju matičnim stanicama

Ljerka BRATONJA  
 MARTINOVIĆ  
 Snimio Davor  
 KOVAČEVIĆ

**P**rof. dr. Dragan Primorac, profesor na američkim sveučilištima Penn State i New Haven te na medicinskim fakultetima sveučilišta u Splitu, Rijeci i Osijeku, predsjednik je Upravnog vijeća Specijalne bolnice Sv. Katarina, i član Izvršnog odbora International Consortium of Personalized Medicine (ICPerMed), čiji je osnivač Europska komisija, predsjednik Hrvatskog društva za humanu genetiku, Hrvatskog društva za personaliziranu medicinu i Hrvatskog klastera konkurentnosti personalizirane medicine.

Prvi je nositelj titule Global Ambassador of Penn State University od osnivanja tog američkog sveučilišta. Ugledni profesor, forenzičar i genetičar, a isto tako i bivši ministar znanosti, obrazovanja i sporta u HDZ-ovoj vladi Ive Sanadera, u privatnoj poliklinici vodi istraživački tim koji u praksi provodi značajne novosti u dijagnostici i liječenju pomoću matičnih stanica.

### Bezbolna metoda

Farmakogenomska testiranja u Sv. Katarini počela su prije godinu dana. Koliko je pacijenata dosad obrađeno?

- U suradnji s OneOme, »spin-of« tvrtkom američke Mayo Clinic prije godinu dana smo u kliničku praksu uveli najsveobuhvatniji farmakogenomski test na tržištu EU-a koji istodobno analizira 27 gena i 111 pripadajućih polimorfizama odgovornih za metabolizam više od 350 lijekova. Do sada smo u u Specijalnoj bolnici Sv. Katarina farmakogenomski obradili više od 100 pacijenata, a taj broj sada rapidno raste.

U čemu je specifičnost tog testiranja?

- Genetičku analizu radimo iz brisa sluznice usne šupljine koja sadrži dovoljan broj stanica iz kojih izdvajamo i analiziramo DNA, a metoda je u potpunosti jednostavna i bezbolna. Radi se samo jednom u životu jer genska struktura se ne mijenja kod pacijenta tijekom njegova života. Prednost u radu s ovim testom je što je za njega razvijen i poseban program koji omogućuje liječniku pregledan prikaz povezanosti specifičnih mutacija s učinkom za svaki pojedinačni lijek. Isto tako, u slučaju ako se u budućnosti otkrije neki novi lijek, a imamo pohranjenu DNA od pacijenta, ne trebamo ponavljati uzimanje uzorka, već sve možemo napraviti iz postojećeg uzorka. Osim testiranja genetskih polimorfizama enzima i drugih proteina, ovaj test je poseban jer testira i dva iznimno značajna gena: Faktor V (leiden) i Faktor II (prothrombin) koji su

nastavak na 8. str.

# DRAGAN PRIMORAC

## Genetskim testovima sprječavamo pogrešno i preskupo liječenje

Prije godinu dana uveli smo najsveobuhvatniji farmakogenomski test na tržištu EU-a koji istodobno analizira 27 gena i 111 pripadajućih polimorfizama odgovornih za metabolizam više od 350 lijekova. Do sada smo u Specijalnoj bolnici Sv. Katarina farmakogenomski obradili više od 100 pacijenata, a taj broj sada rapidno raste

nastavak sa 7. str.

odgovorni za povećan rizik zgrušavanja krvi te povećan rizik od nastanka tromboembolija. Između sedam i osam dana nakon uzimanja uzorka, pacijent se poziva u Specijalnu bolnicu Sv. Katarina i tada mu se predoče molekularni rezultati i radi interpretacija testa. Drugim riječima, utvrđuje se genotip. Istodobno, liječnik informira pacijenta o kliničkom značenju dobivenog nalaza te se sukladno tome ukidaju lijekovi koji su za dotičnog pacijenta štetni ili ako je to potrebno uvode se novi lijekovi. U najvećem broju slučajeva preporuke liječnika se temelje na smjernicama Kliničkog konzorcija za implementaciju farmakogenomike koje imaju najvišu kliničku razinu dokaza 1A.

#### Klinička praksa

**Koliko je pacijenata dosad korigiralo terapiju na temelju utvrđenog genotipa?**  
 - Svakodnevno svjedočimo golemom utjecaju farmakogenomike na kliničku praksu. Recimo, u slučaju propisivanja klopido-grela. To je antitrombotični lijek te se primjenjuje nakon stvaranja krvnih ugrušaka ili tromba u otvrdnutim krvnim žilama u procesu zvanom aterotromboza, koji dovodi do moždanog i srčanog udara ili čak smrti. Klopido-grel se koristi i u liječenju

**Genetičku analizu radimo iz brisa sluznice usne šupljine koja sadrži dovoljan broj stanica iz kojih izdvajamo i analiziramo DNA, a metoda je u potpunosti jednostavna i bezbolna. Radi se samo jednom u životu jer genska struktura se ne mijenja kod pacijenta tijekom njegova života**

lijekovima današnjice tzv. statinima koji u krvi snižavaju vrijednosti kolesterola i triglicerida, prvenstveno inhibicijom enzima odgovornog za ranu fazu sinteze kolesterola. Međutim, 15 posto populacije Europe nosi varijante gena (SLCO1B1) koji kodira peptid odgovoran za transport statina u jetrene stanice što može dovesti do strukturnih i funkcionalnih promjena skeletnih mišića, čak i do rhabdomiolize. Nedavno smo imali iskustvo da je upravo jedan liječnik osobno imao iskustvo neželjenih učinaka djelovanja statina jer ranije napravljen farmakogenomski nalaz nije shvaćao ozbiljno.

**Kakve su to nuspojave?**  
 - Kod njega osobno učinci

## U Splitu su nam gostovala četiri nobelovaca

Međunarodno društvo primijenjenih bioloških znanosti (ISABS), kojim predsjedavate, po nekima je najprepoznatljiviji znanstveni brend Hrvatske? Na konferenciju u Split dovodite ugledne znanstvenike, pa i nobelovce?

- O golemom utjecaju ISABS-a u svijetu govori podatak da je tijekom zadnje 22 godine u radu ISABS-ovih kongresa sudjelovalo više od 5.000 znanstvenika i 600-tinjak pozvanih predavača, ukupno iz više od 70 država. Posebno me raduje što je u radu dosadašnjih konferencija sudjelovalo više od 1.000 studenata. S druge strane, predavači dolaze iz vodećih institucija svijeta poput Harvard School of Medicine, MIT, Penn State University, University of New Haven, Columbia University, Technion, Mayo Clinic, Weizmann Institute of Science, George Washington University, The Wake Forest University, King's College, UC Davis, University of California-Berkeley,.... Prema nekim statistikama, informacije o ISA-BS-ovim konferencijama su došle do više od 300 milijuna ljudi širom svijeta. Ove godine, imali smo četiri dobitnika Nobelove nagrade: prof. dr. Paul Modrich, prof. dr. Avram Hershko, prof. dr. Robert Huber i prof. dr. Ada Yonath. Glavni naglasak smo stavili na genetiku i personaliziranu medicinu, epigenetiku, staničnu i gensku terapiju, imunoterapiju, regenerativnu medicinu, farmakogenomiku.

ishemičnih procesa vezanih uz bolest perifernih arterija, akutnog koronarnog sindroma te nakon implantacije stenta. Klopido-grel se prvenstveno putem enzima CYP2C19 pretvara u aktivnu tvar ili aktivni metabolit. Hoće li razina aktivne tvari u krvi biti dosegnuta, posebice ovisi o aktivnosti tog enzima. Drugim riječima, varijanta gena CYP2C19 direktno utječe na aktivnost enzima i sukladno tome razlikujemo spore, intermedijarne, brze i ultra brze metabolizatore za klopido-grel. Između dva i pet posto populacije pripada tzv. slabim metabolizatorima i kod njih se preporuča promjena terapije, npr. prasugrelom jer će inače terapija klopido-grelom biti neučinkovita i može dovesti do ozbiljnih nuspojava.

S druge strane svakodnevno svjedočimo liječenju, vjerojatno najpropisivanim

statina su doveli do tipične miotoksičnosti što je klinički bilo vidljivo kroz slabosti mišićne mase u gornjem dijelu trupa, a vratna mišićna latura je toliko oslabila da glava potpuno klonula. Istodobno, vrijednosti kreatinina kinaze su rapidno rasle. Nakon prestanka uzimanja terapije statinima, pacijentu je trebalo više od dva mjeseca da mu se stanje stabilizira.

**Kako je farmakogenomika povezana s liječenjem depresija?**  
 - Najnovije spoznaje navode da je preduvjet za učinkovito liječenje depresija farmakogenomsko testiranje. Prema svjetskim epidemiološkim podacima, prevalencija depresije je u prosjeku 10 do 20 posto. Procjenjuje se da do 50 posto od 800.000 samoubojstava godišnje u svijetu počinu osobe obojane od depresije. Posljednji rezultati su ukazali na činjenicu da oboljeli od depresije

koji se liječe sukladno farmakogenomskim principima imaju 2,5 puta veću šansu za postizanje remisije od onih koji se liječe bez prethodnog farmakogenomskog testiranja. Osim toga, pokazano je da se više od 40 posto varijacija u odgovoru na antidepresivnu terapiju može pripisati genskim varijacijama koje postoje u genomu pacijenata. Najznačajniji lijekovi koji se koriste u liječenju depresija imaju vrlo specifičan metabolizam putem enzima koji su određeni genetskim varijacijama citokroma P450 (CYP), posebice genima CYP2C19 i CYP2D6, a brzina metaboliziranja lijeka isključivo ovisi o tome je li osoba u kategoriji sporih, ekstenzivnih, intermedijarnih ili ultra-brzih metabolizatora. Uz to iznimno važno je poznavanje i polimorfizama na genu HTR2A koji je dio tzv. serotoninске

obitelji receptora ili SLC6A4 koji je važan za transport neurotransmitera serotonina. Iz navedenog, očito je da liječenje depresije i drugih psihičkih oboljenja, bez poznavanja osnovne farmakogenetike, često rezultira neuspješnim liječenjem i neracionalnim troškovima

**Zadnjih 20-ak godina ističem da države koje nemaju jasnu obrazovnu politiku nemaju budućnost. Isto tako, u svim državama koje provode mudru obrazovnu politiku postoji kontinuitet ranije započetih reformskih politika bez obzira na promjenu vlasti**

liječenja, što nameće potrebu za sustavnim uvođenjem farmakogenomskog profiliranja.

#### Liječenje osteoartritisa

**Kada će farmakogenomika postati standard u liječenju pacijenata?**

- Jedna od najvećih američkih osiguravateljskih kuća UnitedHealthcare s godišnjim prihodima većim od 60 milijardi dolara, je od 1. listopada ove godine u svoju osiguravateljsku policu uvela i farmakogenomsko testiranje svih oboljelih od velikih depresivnih poremećaja, ali i kod svih oboljelih kod kojih je prethodna terapija bila neučinkovita.

**Za koje bi još dijagnoze farmakogenomika trebala biti pokrivena policom zdravstvenog osiguranja?**

- Upravo ovih dana dovršavam članak vezan za

farmakogenomiku koja bi kroz cjeloviti koncept zasnovan na načelima umjetne inteligencije trebala zaživjeti u rutinskoj praksi. Analizirajući taj model jasno je da se već danas veliki broj neželjenih učinaka lijekova može izbjeći jer postoje jasne preporuke Kliničkog konzorcija za implementaciju farmakogenomike koje imaju najvišu kliničku razinu dokaza 1A za antivirusne lijekove, lijekove za liječenje gihta, imunosupresiva, antikonvulzivnih lijekova, opioda, citostatika, antikoagulanasa itd. S prof. Hoppnerom sam nedavno na tu temu napisao knjižicu prevedenu na tri jezika kako bi se dostupnost tih informacija proširila po cijelom EU-u.

**Postigli ste velik napredak u liječenju osteoartritisa. Kakvi su novi rezultati?**

- Detaljnijim mjerenjem





“Uvijek se zalažem za cjelovita rješenja, a to podrazumijeva dubinsku analizu postojećih koeficijanata složenosti poslova nakon čega bi se trebale ispraviti sve dosadašnje nelogičnosti i nepravde

Osteogenesis Imperfecta nasljedna je i vrlo kompleksna bolest čije dijagnostičiranje i liječenje zahtijeva suradnju velikog broja stručnjaka, uključujući molekularne biologe, genetičare, pedijatre, ortopede, anesteziologe, radiologe, itd. Učinili smo goleme napore da bi Sv. Katarinu pozicionirali kao jednu od najboljih europskih institucija u liječenju osteogenesis imperfecte, a ovih dana smo u časopisu Journal of Pediatric Orthopaedics B objavili rad o sveobuhvatnom, personaliziranom pristupu liječenja oboljelih od ove bolesti. Ortopedski tim koji se bavi liječenjem Osteogenesis Imperfecta u našoj bolnici vodi prof. dr. Darko Antičević, donedavni predsjednik Europskog pedijatrijskog ortopedskog društva, a osobno s njim surađujem više od 20 godina. S obzirom na značajne iskorake koje je HZZO napravio u liječenju rijetkih bolesti zadnjih godina, za očekivati je da će se uskoro i pacijenti s bolesti krhkih kostiju moći putem uputnice HZZO-a liječiti u našoj bolnici.

**Studij medicine u Puli nije dobio dopusnicu za rad. Sv. Katarina je sklopila ugovor sa Sv. u Puli s u pogledu studija medicine u Puli?**

- Specijalna bolnica Sv. Katarina nastavna je baza Medicinskih fakulteta sveučilišta u Rijeci, Splitu i Osijeku, Sveučilišta Sjever te Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Mislim da je obveza svih zdravstvenih institucija u Hrvatskoj pomoći razvoju novih sastavnica pa sukladno tome će i Specijalna bolnica Sv. Katarina pridonijeti razvoju Sveučilišta u Puli, posebice u području medicine i biomedicinskih znanosti.

**Kako, ako nema dopusnicu za upis studenata?**

- Prije osnivanja novih sastavnica Sveučilišta, nužno je da ta ista Sveučilišta utvrde raspoloživost i zainteresiranost zdravstvenih odnosno znanstvenih institucija u Hrvatskoj koje ispunjavaju uvjete nužne za održavanje nastave.

**Vjetar u leđa**

**Kako kao bivši ministar obrazovanja gledate na štrajk u školama?**

- Zadnjih 20-ak godina ističem da države koje nemaju jasnu obrazovnu politiku nemaju budućnost. Isto tako, u svim državama koje provode mudru

obrazovnu politiku postoji kontinuitet ranije započetih reformskih politika bez obzira na promjenu vlasti. Tijekom moga mandata pokazali smo da su mogući golemi iskoraci u razvoju sustava znanosti i obrazovanja ako postoji sinergija svih dionika obrazovne politike. Upravo su mi socijalni partneri bili najsnažniji vjetar u leđa. Kad je prema istraživanju iz 2010., kojeg su proveli ugledni svjetski znanstvenici među kojima i nobelovci, a koje je objavio američki tjednik »Newsweek«, pokazano da se Hrvatska prema kvaliteti obrazovanog sustava našla na 22. mjestu u svijetu, ispred SAD-a, Italije, Grčke, Norveške, Portugala, Španjolske, Izraela, radost svih nas je bila golema. Možete

politike nošene na krilima sintagme »društva znanja« nije nastavljen, teško mi je odgovoriti.

**Hoćete reći da Škola za život nije kontinuitet reformi, pa i HNOS-a? U to su nas uvjerovali.**

- U Hrvatskoj ne provodim dovoljno vremena da bih bio upoznat s svim detaljima vezanim za Školu za život, no ako se njen koncept odnosi na cjelovit pristup obrazovnom procesu te uključuje ciljeve odgoja i obrazovanja, odgojno-obrazovne sadržaje, prijedloge metoda poučavanja, očekivane ishode učenja i poučavanja te nastavno okruženje, a istodobno obuhvaća skup normi za poboljšanje kakvoće obrazovanja kao temelja gospodarstva i društva za-

## Bez genetike nema razvoja personalizirane medicine

**Inzistirate na uvođenju specijalizacije iz medicinske genetike?**

- Po tom pitanju sam vrlo često u Ministarstvu zdravlja, a tijekom nedavnog radnog sastanka s čelnicima Ministarstva obećano mi je da će se specijalizacija medicinske genetike, trajanje i program iste propisati novim Pravilnikom o specijalističkom usavršavanju doktora medicine do konca ove godine. Naime, svima je jasno da je personalizirana medicina direktno povezana s genetikom i da bez genetike nema razvoja personalizirane medicine. Osim toga, Program specijalizacije koji je izradilo Hrvatsko društvo za humanu genetiku je u cijelosti izrađen sukladno smjernicama European Union of Medical Specialists kojih smo se kao članica EU-a dužni pridržavati. Nije li apsurdno da je Hrvatska među svega nekoliko država Europe (Albanija, BiH, Cipar, Crna Gora, Srbija, Grčka) koje nemaju specijalizaciju iz medicinske genetike? Mislim da je svaki drugi komentar suvišan.

“Očito je da liječenje depresije i drugih psihičkih oboljenja, bez poznavanja osnove farmakogenetike, često rezultira neuspješnim liječenjem i neracionalnim troškovima liječenja, što nameće potrebu za sustavnim uvođenjem farmakogenomskog profiliranja

razine ključnih proteina hrskavice ili preciznije glikozaminoglikana u naših pacijenata utvrdili smo da intaartikularna aplikacija autolognog mikrofragmentiranog masnog tkiva koje sadrži tzv »stromalnu vaskularnu frakciju« i pripadajuće stanice, povećava razinu tih proteina u hijalinoj hrskavici, što posljedno dovodi do značajnog smanjenja bolova i poboljšanja kliničkog statusa ispitanika. Utvrđivanje razine glikozaminoglikana smo radili koristeći MRI metodu oslikavanja hrskavice kontrastnim sredstvom

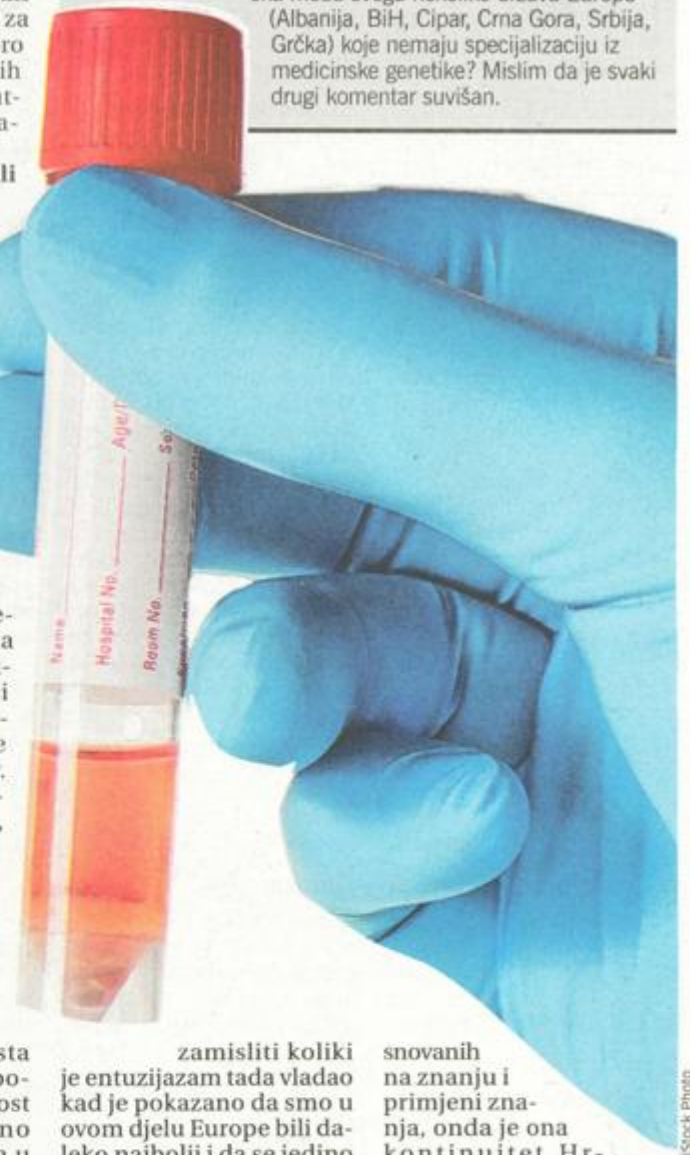
(dGEMRIC) koja je indirektno prikazala količinu glikozaminoglikana (GAG) u hrskavici prije i nakon tretmana. O važnosti rezultata koje smo objavili, najbolje govori podatak da su u svojoj nedavnoj studiji, publiciranoj u časopisu The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, kolega Levy i suradnici s The Rush University Medical Center, iz Chicaga između stotinjak do sada najznačajnijih objavljenih radova vezanih uz liječenje osteoartritisa, objavili i naš rad. S druge strane, rezultati naše zadnje kliničke studije

u kojoj smo pratili učinke aplikacije mikrofragmentiranog masnog tkiva sa stromalnom vaskularnom frakcijom, a koju smo objavili prije tri mjeseca su pokazali da od 20 pacijenata, njih 17 ili 85 posto ima značajno smanjenje razine boli i povećanje funkcionalnosti u odnosu na početno stanje, a u samo tri pacijenta je ugrađena totalna endoproteza koljena. Podjednako je važno istaknuti da svi pacijenti koji imaju osteoartritis nisu nužno kandidati za ovakav oblik terapije.

**Razvoj sastavnica**

**U Sv. Katarini se liječenje bolesti krhkih kostiju radi s iznimnim rezultatima. Do sada je operirano više od 30 djece iz inozemstva, no našoj djeci operacija nije dostupna. Zašto se ne može postići dogovor s HZZO-om?**

- Bolest krhkih kostiju ili



istock Photo

zamisliti koliki je entuzijizam tada vladao kad je pokazano da smo u ovom djelu Europe bili daleko najbolji i da se jedino Austrija mogla uspoređivati s nama. O vrijednosti tog rezultata svjedoči još jedan pokazatelj: od 20 vodećih država svijeta iz skupine G-20, koje čine 85 posto ukupnog svjetskog bruto nacionalnog proizvoda, 80 posto svjetske trgovine i dvije trećine svjetske populacije, Hrvatska je prema kvaliteti obrazovanja bolja od njih 12. Zbog čega kontinuitet te obrazovne

snovanih na znanju i primjeni znanja, onda je ona kontinuitet Hrvatskog nacionalnog obrazovnog standarda ili HNOS-a.

**Dajete li za pravo sindikatima da se bore za izjednačavanje koeficijanata?**

- Uvijek se zalažem za cjelovita rješenja, a to podrazumijeva dubinsku analizu postojećih koeficijanata složenosti poslova nakon čega bi se trebale ispraviti sve dosadašnje nelogičnosti i nepravde.