

PERSONALIZIRANA MEDICINA U MODERNOJ RADIOLOGIJI, NEUROLOGIJI, NEUROKIRURGIJI, ORTOPEDIJI, ANESTEZIOLOGIJI, FIZIKALNOJ MEDICINI I REHABILITACIJI TE PEDIJATRIJI: MODEL SPECIJALNE BOLNICE SV. KATARINA

KARLO HOURA^{1,2}, DARKO PEROVIĆ¹, DAMIR HUDETZ^{1,3,7}, ANDREJ RADIĆ¹,
EDUARD ROD¹, IGOR BORIĆ^{1,9}, RENATA PRPIĆ VUČKOVIĆ¹, IRA SKOK^{1,3},
DARIJA GRANEC^{1,4,7}, IVAN MIKULA¹, ANDREA SKELIN^{1,5}, GORDAN LAUC⁵,
VEDRANA ŠKARO^{6,7}, DRAGAN PRIMORAC^{1,7,8,9,10}

Cilj: Prikazati primjenjivost personalizirane medicine u svakodnevnom kliničkom radu Specijalne bolnice Sv. Katarina kao regionalnom centru izvrsnosti i lideru u primjeni inovativnih metoda dijagnostike i liječenja.

Metode: Liječnici različitih specijalnosti: radiolozi, neurolog, neurokirurg i vertebrolog, ortopedi, fizijatar, anesteziolog te molekularni biolog, medicinski biokemičar i pedijatar, u ovome su radu na konkretnim primjerima naveli osnovne principe primjene personalizirane medicine u svome svakodnevnom kliničkom radu kritički se pri tome osvrćući na relevantne radove o navedenoj temi publicirane u recentnoj medicinskoj literaturi.

Zaključci: Nedvojbeno je da će načela personalizirane medicine odrediti smjernice razvoja dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Isto tako, stanična terapija, liječenje matičnim stanicama, stanično reprogramiranje, tkivni inženjering ili genska terapija postati će metode izbora u liječenju niza bolesti koje smo do sada više ili manje bezuspješno liječili standardnim metodama i postupcima.

¹Specijalna bolnica Sveta Katarina, Zabok

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

³Klinička bolnica "Sv Duh" Zagreb

⁴Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske toplice

⁵Genos d.o.o., Zagreb

⁶Genos DNA laboratorij d.o.o., Zagreb

⁷Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

⁸Penn State University, Eberly College of Science, State College, PA, USA

⁹Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

¹⁰Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Karlo Houra, dr. med.

Specijalna bolnica Sveta Katarina

49210 Zabok, Bračak 8a

E-mail: karlo.houra@svkatarina.hr

Rad preuzet iz:

Paediatr Croat. 2016; 60 (Supl 1): 1-17.

Deskriptori: HRŠKAVICA, KRALJEŽNIČKA
MOŽDINA, MAGNETSKA
REZONANCIJA,
MEĐUKRALJEŽNIČKI DISK,
NEUROLOGIJA, PAIN OMICS,
PERSONALIZIRANA MEDICINA,
PLAZMA OBOGAČENA
TROMBOCITIMA, REGIONALNA
ANESTEZIJA, REHABILITACIJA

Skrćenice:

Deoksiribonukleinska kiselina (DNK), ribonukleinska kiselina (RNK), Human Genome Project (HGP), podjedinica 1 vitamin K ovisna epoksid reduktaza VKORC1, faktora V Leiden (FVL), metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR), indeks tjelesne mase (ITM), magnetska rezonancija (MR), delayed gadolinium-enhanced MR imaging of cartilage (dGEMRIC), gadolinij-dietilentrijamin pentatna kiselina (Gd-DTPA), Seventh Framework Programme of the European Community for Research, Technological Development and Demonstration Activities (FP7), genome-wide association study (GWAS), transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- β), čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF-AB i PDGF-BB), inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF), vaskularni endotelijalni čimbenik rasta (VEGF), epidermalni čimbenik rasta (EGF) i čimbenik rasta fibroblasta (FGF), bispektralni indeks (BIS), Ozljeda kralježničke moždine (OKM), interleukin (IL), faktor tumorske nekroze alfa (TNF-alpha), mijelinu pridruženi glikoprotein (MAG), mezenhimalne matične stanice (MSCs), ljudske masne matične stanice (hASCs), multipla skleroza (MS), apolipoprotein E (APOE), citokrom reduktaza (CYP), interferon β (IFN- β), interleukin 17F (IL-17F), translokaza vanjske mitohondrijske membrane 40 (TOMM40), demencija Alzheimerova tipa (AD), substantia nigra (SN), ventralna tegmentalna jezgra (VTA), subtalamička regija (STN), malički mitohondrijski enzim 2 (ME2), gama-amino-maslačna kiselina (GABA), glioblastoma multiforme (GBM), metil-guanin-metil-transferaza (MGMT), protein transduktor signala i aktivator transkripcije (STAT), protein homolog fosfataze i tenzina (PTEN), leukemijski inhibicijski faktor (LIFR), epidermalni faktor rasta (EGFR), nuklearni faktor κ B (NF- κ B), protein koji inducira receptor (RIP1), tumorski supresor p53 (p53), ubikvitin protein ligaza ('mouse double minute 2 homologue') (MDMS), karcinomske matične stanice (CSC), gliomi niskog stupnja malignosti (LGG), brzina ekspanzije promjera (VDE), glatki homolog (SMO), natriuretiki peptički receptor (NPR), proteinski zakrpljeni homolog (PTCH), korionski gonadotropin (HCG), alfa-fetoprotein (HFP)

Uvod

Prije manje od godinu dana predsjednik Barack Obama je objavio da jedan od prioriteta američkog zdravstva postaje personalizirana medicina. Točnije, najavio je dodjelu \$ 215 milijuna trima institucijama: *National Institutes of Health*, *Food and Drug Administration (FDA)* i *The Office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC)* kako bi se

što sustavnije započelo raditi na širokom prihvaćanju koncepta personalizirane medicine.

Pomak prema personaliziranoj medicini nije se dogodio preko noći i uključuje različite promjene u društvu. Sve veće uključivanje bolesnika dio je trenda zdravstvene skrbi usmjerene prema bolesniku. Medicinske informacije koje su ranije bile dostupne samo liječnicima, sada su široko dostupne. Bolesnici svakodnevno pretražuju internetske baze podataka zbog medicinskih savjeta i dijagnostike. Na taj način bolesnici osjećaju da kontroliraju vlastito zdravlje i da su savjeti usmjereni prema njihovim potrebama. Liječenje se time sve više odvija izvan ordinacija. Dolaskom liječniku, bolesnik, očekuje potpuno personalizirano liječenje.

Međutim, o važnostima načela personalizirane medicine, počelo se govoriti prije više od 2000 godina. Hipokrat je pretpostavljao da je ljudski organizam sastavljen od četiri tjelesna soka: sluzi, žute žući, crne žući i krvi (1). Zdravlje je prema njegovom shvaćanju bilo rezultat dobrog miješanja, a bolest poremećaj u mješavini tih sokova. Hipokrat je na taj način odvojio medicinu od magije i praznovjerja te je pokrenuo prema znanstvenoj i personaliziranoj medicini. Razvojem medicine kroz povijest mijenja se perspektiva prevencije, dijagnostike i liječenja. U početku usmjerena prema gruboj anatomiji tijela, medicina tijekom vremena razvojem tehnoloških rješenja, postaje usmjerena prema stanicama i molekulama.

Godine 1902., Sir Archibald Garrod prvi je povezao genetsko nasljeđe i podložnost bolesti (2). Otkrićem citokrom P450 metaboličkog enzima te svjesnosti njegove uloge u metabolizmu lijekova, započelo je shvaćanje važnosti utjecaja genetskih varijacija enzima na razgradnju lijekova. Razvojem genomike i analizom gena te sekvencioniranjem deoksiribonukleinske ki-

seline (DNK), postavljen je temelj primjene genskih informacija svake pojedine osobe u njenom liječenju. Ljudski genom u potpunosti je sekvencioniran 2003. godine, a završetkom Human Genome Project (HGP) te razvojem genske tehnologije, sekvenciranje DNK postaje višestruko jeftinije i dostupnije. Primjenom epigenetike te određivanjem razlika u ekspresiji gena, a koje nisu uvjetovane promjenom u DNK nizu, medicina je postala personalizirana u punom smislu te riječi. To nam je omogućilo znanstveno objektiviziranje vanjskih utjecaja na naš organizam, a tome zasigurno doprinosi razvoj farmakogenomike, proteomike, glikomike i sličnih znanosti.

Farmakogenetika

Segmentiranjem populacije u grupe bolesnika koji imaju povećanu vjerojatnost odgovora na specifično liječenje ili izbjegavanje nuspojava, dramatično mijenja pristup liječenju. Upotreba genetičkih i drugih oblika molekularnih probira omogućuje liječnicima odabir optimalne terapije te izbjegavanje neuspješnog, skupog i frustrirajućeg liječenja. Kao primjer utjecaja takvog liječenja na svakodnevni klinički rad možemo navesti upotrebu lijeka Warfarina u sprečavanju stvaranja krvnih ugrušaka. Doza lijeka prilagođavala se bolesniku dugotrajnim titriranjem potrebne koncentracije, a tijekom koje je bolesnik bio podložan riziku pretjeranog krvarenja ili stvaranja ugrušaka. Na djelovanje Warfarina utječe varijacija gena CYP2C9 (citokrom P450 2C9) koji kodira za enzim koji metabolizira lijek i gena VKORC1 (podjedinice 1 vitamin K ovisne epoksid reduktaze) koji reducira vitamin K 2,3-epoksid u aktivni vitamin K hidrokionon, a koji je nužan kofaktor za stvaranje nekoliko prokoagulacijskih faktora. Američka agencija za hranu i lijekove trenutno preporučuje genotipiziranje svih bolesnika prije upotrebe Warfarina.

Kao drugi primjer navodi se primjena kodeina u liječenju boli. Neke osobe mogu biti ultra brzi metabolizatori uslijed specifičnog CYP2C6 genotipa. Takve osobe pretvaraju kodein u aktivni metabolit morfin značajnije brže i potpunije od drugih. Ubrzano pretvaranje rezultira višom koncentracijom morfina u serumu. Spori metabolizatori ne pretvaraju kodein u morfin uspješno, što rezultira prisutnošću boli.

Specijalna bolnica Sv. Katarina u suradnji s BioGlobe Laboratorijem uskoro uvodi farmakogenetsko testiranje za 16 lijekova među kojima su: Abakavir, Alopurinol, Amitriptilin, Azatioprin, Fenitoin, Fenpropokan, 5-fluorouracil i Kapecitabin, Ivacaftor, Karbamazepin, Klopido-grel, Kodein, Merkaptopurin, Ribavirin, Simvastatin, Tamoksifen i Tiogvanin. Kako bi svim zainteresiranim objasnili važnost i vrijednost farmakogenetskog testiranja za navedene lijekove, Hoepfner i Primorac u brošuri opisuju gene odgovorne za metabolizam svakog navedenog lijeka, tipične polimorfizme za njih vezane, preporuku za prilagođavanje terapije, a sve sukladno rezultatima genetske analize (3). Autori posebno ističu da je postupak za prilagođavanje terapije utemeljen na preporukama *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiums* te ima najvišu kliničku razinu dokaza, 1A.

Osim gore navedenih primjera korištenja farmakogenomike bezbroj je različitih primjera primjene personalizirane medicine u svakodnevnom ortopedskom, neurološkom, neurokirurškom te anesteziološkom radu kao i u radu specijaliste radiologa i fizijatra. Nadalje, Specijalna bolnica Sveta Katarina u suradnji s Genos d.o.o. laboratorijem intenzivno je započela s uvođenjem niza molekularno-dijagnostičkih pretraga od kojih će većina biti navedena u daljnjem tekstu.

Molekularna dijagnostika u prevenciji poremećaja zgrušavanja krvi

Poremećaj zgrušavanja krvi je složeno stanje uzrokovano interakcijom genskih predispozicija (mutacije gena koji kontroliraju zgrušavanje krvi) s čimbenicima kao što su pušenje, hormoni, pretilost, povišene masnoće u krvi, šećerna bolest, trudnoća, post-porođajni period, starija životna dob, spol, sjedilački način života, trauma, operativni zahvat, privremena imobilizacija, povišena razina homocisteina u plazmi (4-6). Primjerice, kod arterijske tromboze interakcija faktora V Leiden (FVL) i pušenja ili nekih drugih čimbenika rizika, kod mlađih ljudi može izazvati akutni infarkt miokarda (7). Kod žena se tijekom trudnoće i nakon poroda i do 4 puta povećava rizik od pojave venske tromboembolije (8). Uzimanje oralnih kontraceptiva također je povezano s povećanim rizikom pojave venske tromboembolije (9, 10). Zbog interakcije trombofilije i estrogena, korištenje kontracepcijskih sredstava koji sadrže estrogen za oko 5 puta povećava šansu da će se kod žene stvoriti krvni ugrušak. Za žene s mutacijom faktora V (Leiden), taj rizik je povećan za oko 32 puta. Rizik za nastanak krvnog ugruška za svaku ženu će biti različit (11, 12). Oko 1-2% slučajeva venske tromboembolije završava smrću te je stoga identifikacija žena koje imaju genske polimorfizme povezane s predispozicijom za poremećaje koagulacije iznimno važna (13). Žene kod kojih se utvrdi postojanje povećanog rizika od venske tromboembolije trebale bi izbjegavati oralne kontraceptive, a u trudnoći bi trebale biti pod stalnim nadzorom liječnika (14-16).

Najčešći nasljedni čimbenici predispozicije za stvaranje krvnih ugruška su mutacije gena za faktore koagulacije. Prikazani su u Tablici 1 (17, 18). Ukoliko postoji genetička predispozicija, uputno je izbjegavati čimbenike rizika koji bi u interakciji s njom mogli biti okidač za nastanak krvnog ugruška (5). Utvrđivanje genotipa

faktora koagulacije preporučljivo je osobama koje u obitelji imaju oboljele od duboke venske tromboze donjih ekstremiteta, plućne embolije, upale površinskih vena, ili ponavljajuće tromboze nepoznata uzroka. Isto tako, testiranje bi bilo korisno provesti prije početka hormonske kontracepcije, liječenja neplodnosti, hormonske nadomjesne terapije u postmenopauzi, trudnoće i poroda, te nakon spontanog pobačaja ili drugih poremećaja tijekom trudnoće i poroda (5, 11, 19). U slučajevima operacije, trudnoće, dugotrajne imobilizacije i sl. osoba s nasljednom trombofilijom može biti podvrgnuta kratkotrajnom djelovanju lijekova protiv zgrušavanja krvi kako bi se pravovremeno spriječila mogućnost stvaranja tromboze (20-22).

Ukoliko rezultat genetičkog testiranja neke osobe ukaže na postojanje genetičke predispozicije, ta informacija može pomoći ranom dijagnosticiranju i liječenju krvnog ugruška jer će se pozornije obratiti pažnja na simptome zgrušavanja krvi. Naime, krvni ugrušci se često pogrešno dijagnosticiraju jer su simptomi slični onima kod nekih drugih stanja npr. bol u nozi koja se javlja kod postojanja krvnog ugruška može se pogrešno dijagnosticirati kao istegnuće mišića (14, 16, 19). Rezultat genetičkog testiranja također može pomoći u lakšem donošenju odluke o promjeni životnih navika (smanjenje težine, vježbanje, prestanak pušenja, vođenje aktivnijeg načina života) kako bi se smanjio rizik nastanka krvnog ugruška.

Rezultati genotipiziranja trebaju biti interpretirani u kontekstu ostalih relevantnih laboratorijskih testova i kliničkih informacija. Prilikom interpretacije genotipova treba uzeti u obzir i značenje genotipa jednog faktora koagulacije u odnosu na genotip drugog faktora. Tako je primjerice alelna varijanta A faktora V Leiden povezana sa stvaranjem disfunkcionalnog enzima rezistentnog na aktivirani protein C (APC), a rizik za nastanak tromboze

dodatno se povećava ukoliko istovremeno postoji i mutacija protrombina ili PAI-1 (23). Kod faktora XIII, prisutnost varijante Val34Leu (genotipovi GT i TT) je povezana sa smanjenim rizikom za vensku tromboemboliju, srčani udar i arteriosklerozu. Međutim, protektivni učinak Val34Leu varijante može biti promijenjen drugim genetičkim i ne-genetičkim faktorima npr. genotip TT te genotip GT faktora XIII u kombinaciji s genotipom 4G4G ili 4G5G za PAI-1 povećava rizik za pobačaj u ranoj trudnoći.

Uz navedene polimorfizme postoji i određena korelacija rizika tromboembolije s polimorfizmom u genima za metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR) (24). MTHFR je enzim koji katalizira pretvorbu jednog oblika folata (vitamin B9) u drugi. Snižena razina enzima uzrokuje sniženu razinu folata (vitamini B6, B12 i B9 (folna kiselina)), a to dovodi do nakupljanja homocisteina u krvi. Posljedično mogu nastati kardiovaskularne bolesti (tromboza), neuropsihičke bolesti (Alzheimer, shizofrenija), a zbog utjecaja homocisteina na kolagen također može doći i do povećane sklonosti lomova kostiju.

Organizmu su folna kiselina i folat potrebni za sintezu, popravak i metilaciju DNA te kao kofaktor u biološkim reakcijama koje uključuju folat. Stoga, nedostatak folata u organizmu za posljedicu ima mnoge zdravstvene probleme od kojih je najznačajnije oštećenje neuralne cijevi koje nastaje tijekom razvoja embrija (spina bifida i anencefalija). Nizak nivo folata može također dovesti do nakupljanja homocisteina što za posljedicu ima poremećaj sinteze i popravka DNA, a to pak može rezultirati nastankom karcinoma (25, 26). Iz navedenih razloga, u korelaciji s razinom homocisteina te s ostalim polimorfizmima povezanih s poremećajem koagulacije, genetičko testiranje polimorfizma gena MTHFR također može biti vrlo informativno. Promjena u oba alela u genu za MTHFR 677 (ge-

notip TT) ukazuje na umjereno povećani rizik za hiperhomocisteinemiju, a time i na rizik za nastanak venske tromboze i ateroskleroze. Dok promjena u oba alela u genu za MTHFR 1298 (genotip CC) ne ukazuje na rizik za hiperhomocisteinemiju, istovremena heterozigotni genotip za MTHFR 677 (genotip CT) i MTHFR 1298 (genotip AC) ukazuje na povećani rizik za hiperhomocisteinemiju. Utjecaj takve kombinacije genotipova na rani početak arteriosklerotiske vaskularne bolesti nije poznat.

Molekularna dijagnostika u prevenciji pretilosti i sportskih ozljeda

Pretilost je danas rastući globalni zdravstveni problem. Prije dvije godine Svjetske zdravstvena organizacija je objavila podatak o milijardu i 900 milijuna ljudi s prekomjernom težinom, od čega je čak 600 milijuna pretilih. Prema podacima iz 2013. godine više od 40 milijuna djece mlađe od 5 godina ima prekomjernu težinu ili je pretilo. Ista organizacija procjenjuje da je oko 2,8 milijuna ljudi godišnje umire od posljedica pretilosti (27, 28). Osnovni razlog povećanog broja osoba s prekomjernom tjelesnom težinom je energetska disbalans unesenih i potrošenih kalorija do kojeg dolazi uslijed povećanog unosa hrane s visokim udjelom masti i smanjene fizičke aktivnosti.

Posljedice prekomjerne težine i pretilosti su pojava dijabetesa, kardiovaskularne bolesti (uglavnom srčani i moždani udar), određene vrste zloćudnih bolesti (karcinom endometrija, dojke i debelog crijeva), mišićno-skeletnih poremećaja (posebice osteoartritis). Zbog toga je potrebna regulacija tjelesne težine koja se vrlo često provodi na pogrešan i, u skladu s time, bezuspješan način. Osim u mnogim segmentima medicine, DNA testovi pružaju mogućnost za učinkovito i ciljano djelovanje i na prehrambene navike i na tjelesnu aktivnost. Naime, novija istraživanja upućuju da genski ustroj osobe određuje i

koja mu prehrana odgovara te na koji način bi trebao vježbati. S obzirom na genetičku jedinstvenost svake osobe, nije realno očekivati da dvije osobe slijedeći isti režim prehrane ili trening pokažu jednake rezultate u gubitku težine. Određena prehrana, vrsta i intenzitet vježbanja koji nekome odgovaraju, za drugu osobu mogu biti potpuno pogrešni.

Istraživanjima je identificiran niz gena povezanih s tjelesnom težinom, indeksom tjelesne mase (ITM), udjelom masnog tkiva u organizmu te motoričkim i funkcionalnim sposobnostima. Svi oni imaju potencijalnu ulogu u razvoju pretilosti, kao i utjecaj na izvođenje tjelesne aktivnosti. Neki od ovih gena uključeni su u regulaciju potrošnje energije, osjećaja gladi, metabolizma masti i ugljikohidrata, nastanka masnih stanica, proizvodnje topline i diferencijacije stanica. Genske varijante koje utječu na odgovor pojedinca na tjelesnu aktivnost odnose se na njihov utjecaj na motoričke i funkcionalne sposobnosti kao što su izdržljivost ili snaga. Navedeno je objašnjeno u Tablici 1 (29-56). Neke su genske varijante povezane s tjelesnom aktivnošću tako što utječu na veće smanjenje količine masnog tkiva pri pojačanoj aerobnoj tjelesnoj aktivnosti (treninzima izdržljivosti).

S obzirom da ovisno o genetičkoj predispoziciji ljudi različito metaboliziraju hranu i pokazuju različiti tjelesni odgovor na fizičku aktivnost, na osnovu utvrđenog genotipa nutricionist i fiziolog mogu dati personalizirane smjernice o tipu prehrane te o vrsti i količini vježbanja kako bi pozitivnom prilagodbom prehrane i tjelovježbe regulacija tjelesne težine bila učinkovitija, a posljedično bi i rizik od nastanka bolesti povezanih s prekomjernom težinom i pretilošću bio smanjen.

Tjelesna aktivnost u smislu rekreativnog ili profesionalnog bavljenja sportom sve je popularnija, no s time raste i

vjerojatnost pojave ozljeda lokomotornog sustava. Najčešće s radi o ozljedama mekog tkiva i lokomotornog sustava (ozljede Ahilove tetive u peti i prednjeg križnog ligamenta u koljenu). Istraživanjima je utvrđena povezanost između genotipa i fizičke aktivnosti, izvedbe izdržljivosti kao i sklonosti nastanka ozljeda uslijed vježbanja. Prvenstveno se radi o varijantama gena koji su povezani s lokomotornim sustavom i strukturnim komponentama, kao što su geni iz porodice glikoproteina, metaloproteaza te gena koji kodiraju za kolagen (COL1A1, COL5A1, COL12A1, MMP3, VDR, TNC, GDF5) (56-62).

Testiranjem polimorfizama povezanih s genetičkom predispozicijom za najčešće sportske ozljede moguće je identificirati rizične pojedince i adaptirati njihov trening kako bi se umanjila šansa za nastanak ozljede. Time se može izbjeći dugotrajna nemogućnost bavljenja sportom uslijed sanacije ozljede. Ozljede ligamenta i tetiva kod rekreativaca često znače i potpuni prestanak rekreativnog bavljenja sportom, što povećava vjerojatnost prihvatanja nezdravog stila života, povećanje tjelesne težine te potencijalni razvoj kardiovaskularnih bolesti ili dijabetesa. Prevencija ozljeda daje naslutiti poprilične uštede u zdravstvenom sustavu, u kontekstu cijene za rekonstruktivne operacije ozljeda (od oko nekoliko desetaka tisuća kuna u HR do milijardi dolara u SAD-u).

Personalizirana medicina u radiologiji

Mogućnost modernih radioloških metoda, u prvom redu magnetske rezonancije (MR) da osim morfološkog prikaza organa prikazuju i njihov biokemijski sastav "in vivo", približila je radiologiju personaliziranoj medicini (63). Potreba za ranim otkrivanjem oštećenja organa u stadiju kada ona još nisu vidljiva izvana ili praćenje uspješnosti personaliziranog liječenja možda se najbolje oslikava na

Tablica 1.

Najčešće analizirani genski polimorfizmi za pretilost i tjelesnu aktivnost te za faktore koagulacije koje Genos d.o.o. i Specijalna bolnica Sv. Katarina implementiraju u svakodnevni rad

	Uloga	Gen	Polimorfizam	Rizik povezan s promjenom u genu
Faktori koagulacije	zgrušavanje krvi	faktor V Leiden 1691 rs6025	G → A	rezistencija na aktivirani protein C te posljedično duboka venska tromboza (GA umjereni rizik, AA povećani rizik)
	zgrušavanje krvi	protrombin (faktor II) 20210 rs1799963	G → A	povišena razina plazmatskog protrombina (GA i AA) koja uzrokuje 3 puta veći rizik za vensku trombozu (rizik se dodatno povećava s istovremenom mutacijom FV Leiden)
	razgradnje krvnih ugrušaka	PAI-1 (SERPIN1) rs1799889	4G/5G	tromboembolija (4G/4G i 4G/5G + FVLaiden mutacija)
	zgrušavanje krvi	faktor XIII Val34Leu (F13A1) rs5985	G → T	smanjeni rizik za vensku tromboemboliju, vensku srčani udar i arteriosklerozu, u kombinaciji s PAI-1 4G4G ili 4G5G povećava rizik za rani pobačaj
Metabolizam folata	razina folata i homocisteina u plazmi	MTHFR 677 rs1801133	C → T	hiperhomocisteinemija (677TT i 677CT+128AC), a uz nedovoljnu razinu folata moguća tromboembolija, arterioskleroza, oštećenje neuralne cijevi tijekom razvoja embrija, poremećaj sinteze i popravka DNA (posljedično povezano s nastankom karcinoma)
		MTHFR 1298 rs1801131	A → C	
Regulacija krvnog tlaka	vazokonstrikcija	ACE rs4646994	Ins/Del	poremećaj regulacije krvnog tlaka i posljedično za srčani udar, hipertrofija lijeve klijetke, progresivna dijabetička nefropatija
Tjelesna aktivnost	izdržljivost, snaga			Ins - bolja fizička izdržljivost Del - bolja prilagodba na tjelesne aktivnosti koje zahtijevaju snagu i brzinu
Tjelesna aktivnost	stvaranje velike snage/brzine u kratkom vremenu	ACTN3 rs1815739	C → T	smanjena funkcija brzo-kontraktilnih mišićnih vlakana
	metabolizam i mobilizacija masti	ADRB2 46 rs1042713	G → A	smanjena razgradnja masti i nakupljanje masnog tkiva, a posljedično pretilost
Prehrana i tjelesna aktivnost	prilagodba na intenzitet trajanje tjelesne aktivnosti			lošija prilagodba na manji intenzitet i kraće trajanje tjelesne aktivnosti
	lipoliza	ADRB3 rs4994	C → T	smanjena razgradnja masti te posljedično veći ITM, udio masnog tkiva i opsegom struka
Prehrana	intenzitet tjelesne aktivnosti			manje učinkovita tjelesna aktivnost nižeg intenziteta
	apsorpcija masti	FABP2 rs1799883	G → A	povećani afinitet za dugolančane masne kiseline i unos triglicerida te posljedično porast ITM, udjela masnog tkiva u tijelu i koncentracije triglicerida u plazmi; inzulinska rezistencija
Prehrana	metabolizam masti i ugljikohidrata, stvaranje masnih stanica	PPARG rs1801282	C → G	nakupljanje masnog tkiva
	metabolizam masti, protein HDL čestica	APOA2 rs5082	T → C	nakupljanje masnog tkiva te posljedično veći ITM i pretilost u slučaju prehrane s visokim udjelom zasićenih masti
	metabolizam i mobilizacija masti	ADRB2 79 rs1042714	G → C	smanjena razgradnja masti i nakupljanje masnog tkiva te posljedično pretilost
Regulacija osjećaja gladi	razina grelina	FTO rs9939609	T → A	povišena razina hormona grelina čime se pojačava osjećaj gladi (posebno u slučaju visokokalorične hrane) te otežano prepoznaje osjećaj sitosti
Sekretor status	regulacija izlučivanja antigena krvnih grupa u tjelesne tekućine	FUT2 rs601338	G → A	nesekretor (AA) je skloniji infekcijama urinarnog trakta, crijevnim upalama, riziku za celijakiju, Chronovu bolest i dijabetes tipa 1, većoj otpornosti na norovirus
Intolerancija laktoze	razina laktaze	MCM6 (LCT-13910) rs4988235	C → T	gastrointestinalne tegobe (nadutost, grčevi, bolovi u trbuhu, vodenaste stolice)
		MCM6 (LCT-22018) rs182549	G → A	uslijed konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda

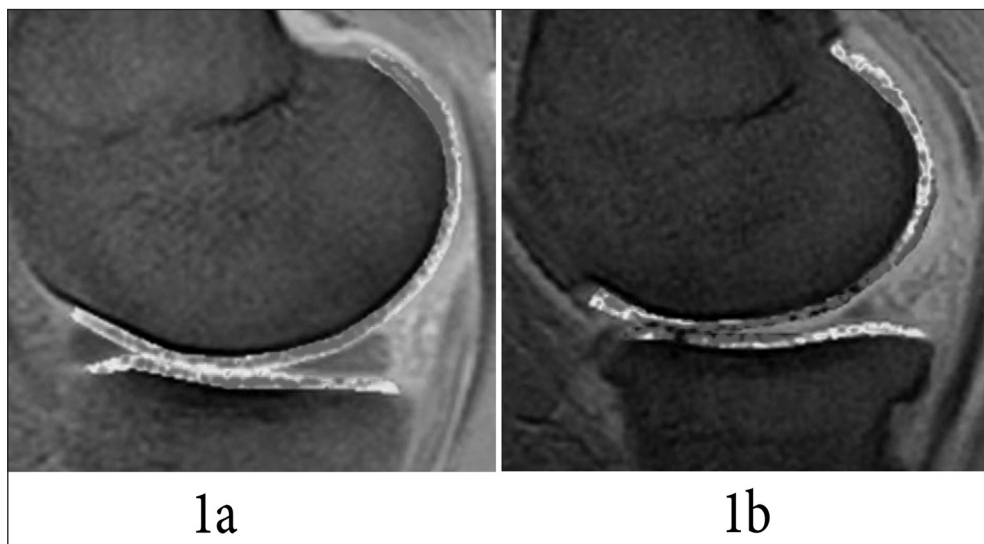
*rs - referentni identifikacijski broj polimorfizma

primjeru zglobne hrskavice. Obzirom da oštećenja hrskavice, bilo traumatska ili u sklopu degenerativnog procesa, neminovno dovode do osteoartritisa i posljedično kronične radne nesposobnosti, zanimanje za liječenje takvih oštećenja je u porastu. Histološka i biokemijska građa hrskavice vrlo je složena, a dokazano je da je podloga hrskavičnih oštećenja kod osteoartritisa gubitak glikozaminoglikana i kolagenih vlakana iz staničnog matriksa (64).

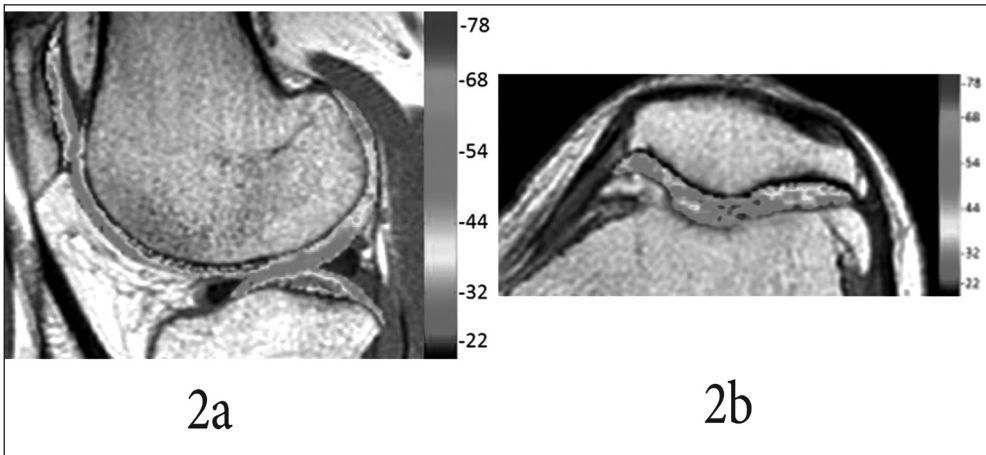
Kontrastnim sredstvom osnaženo MR oslikavanje - dGEMRIC ("delayed gadolinium-enhanced MR imaging of cartilage") pokazuje glikozaminoglikanski sastav hrskavice. Ova metoda koristi elektrostatičko međudjelovanje negativno nabijenih iona kontrastnog sredstva (gadolinij-dietilentrijamin pentatne kiseline - Gd-DTPA) za prikaz rasporeda glikozaminoglikana unutar hrskavice. Kontrastno sredstvo se veže na ona mjesta u hrskavici na kojima nedostaje glikozaminoglikana, a što se vidi u obliku promjene intenziteta signala (Slika 1). Za prikaz nedostatka

kolagenih vlakana tipa 2 koristimo tehniku "T2 mapiranja" koja se temelji na činjenici da se električki nabijeni ioni vode natječu za vezanje na mjestima u hrskavičnom matriksu na kojima nedostaje kolagenih vlakana, a što se vidi u obliku promjene intenziteta signala (Slika 2) (65).

Opisanim metodama može se precizno, za svakog pojedinačnog bolesnika, odrediti količina oštećenih staničnih elemenata i shodno tome izabrati metoda liječenja hrskavice koja će biti optimalna za dotičnog bolesnika. Osim pomoći u odabiru odgovarajućeg načina liječenja, opisane radiološke metode omogućuju i praćenje uspješnosti primijenjenog liječenja. Bilo da se radi o liječenju mikrofrakturama, transplantaciji hondrocita ili liječenju matičnim stanicama, a što su sve metode personalizirane medicine, biokemijsko oslikavanje MR-om dati će informaciju o količini novostvorenog regenerata hrskavičnog tkiva, pokazati će koji je omjer hrskavičnih stanica u takvom hrskavično-vezivnom regeneratu, koliko se kolagenih vlakana



Slika 1. dGEMRIC prikaz koljena. (a) Sagitalni presjek koljena pokazuje izgled zglobne hrskavice (zelena boja spektra). (b) sagitalni presjek koljena pokazuje područja (crveni dio spektra boja) gubitka proteoglikana u ranom osteoartritisu



Slika 2.

T2 mapiranje koljena. Sagitalni presjek koljena (a) te transverzalni (b) presjek koljena pokazuju (crveni dio spektra boja) područje gubitka kolagene mreže u ranom osteoartritisu

regeneriralo, odnosno kakva je integracija novostvorenog tkiva s okolnom hrskavicom (66).

U današnje vrijeme, novim znanstvenim otkrićima i tehnološkim rješenjima, personalizirana medicina ima sposobnost otkrivanja bolesti u njenim najranijim začecima te sposobnost preciznog praćenja razvoja bolesti uz istovremeno povećanje kvalitete liječenja.

Na pitanja razvoja bolesti ili ne, u budućnosti neke osobe, njeno reagiranje na liječenje ili stvaranje nuspojava na lijekove, danas imamo znanstveno potvrđene odgovore. Mogućnosti MR dijagnostike u oslikavanju organa su velike, a nezanemarljiva je prednost metode u ne štetnom djelovanju na bolesnike, čime joj osigurava personalizirani pristup liječenju.

Personalizirana medicina u neurokirurgiji

Personalizirana neurologija predstavlja aplikaciju principa personalizirane medicine u neurologiji, tj. određivanje specifične terapije koja će najbolje odgovarati pojedincu, uzimajući u obzir dostupne

genetske i vanjske faktore koji utječu na njegov odgovor na primijenjenu metodu liječenja. Svrha ovog postupka je povećati učinkovitost i smanjiti neželjene učinke kod različitih metoda liječenja. Koncept personalizirane medicine uključuje, osim neurogenomike i neuroproteomike, još i negenomске tehnologije kao što su terapija matičnim stanicama i nanobiotehnologija. Korištenje biomarkera i dijagnostika, posebice neurofiziološke metode, od presudne su važnosti za praćenje uspješnosti liječenja. Metode koje se koriste u personaliziranoj neurologiji većinom su studije genetičkih varijacija, sekvencioniranje DNK, biomarkeri, citogenetika, nanobiotehnologija, biočipovi te neurofiziološko praćenje uspjeha liječenja.

Navedene metode najviše su do izražaja došle u vaskularnoj neurologiji i liječenju moždanog udara, u liječenju multiple skleroze, Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, liječenju epilepsije ali i tumora mozga. Nešto ograničenih istraživanja provedeno je i glede personalizacije liječenja kod bolesnika s neurotraumom i infekcijama središnjeg živčanog sustava, ali bez velikog uspjeha.

U neurokirurškoj praksi važnost personalizirane medicine najbolje je vidljiva u liječenju križobolje. Križbolja je jedna od najučestalijih bolesti modernoga doba. Osmero od desetero ljudi u jednom periodu svojega života imat će križobolju (67). U kroničnoj križbolji jednu od ključnih uloga ima degeneracija međukralježničkog diska. Dobro je međutim poznato da neće svi bolesnici s degenerativno promijenjenim međukralježničkim diskovima razviti križobolju. Razlikovanje simptomatskog procesa degeneracije diska od normalnog procesa starenja ostaje stoga glavni izazov medicine modernoga doba.

Inicijalno liječenje bolesnika s križboljom uključuje konzervativnu terapiju pod kojom smatramo analgetike, fizikalnu rehabilitaciju te različite oblike psihološke pomoći u liječenju boli. Nakon toga slijede minimalno invazivne intervencije. Kada ni one ne pomažu odlučujemo se za kirurško liječenje koje se najčešće sastoji ili od fuzije tj. sraštavanja dvaju susjednih kralježaka ili od implantacije umjetnih diskova između njih. Iako su ovi zahvati u velikom postotku učinkoviti ipak ostaje jedan broj bolesnika kojima se kronična križbolja niti na ovaj način ne može izliječiti.

U proteklih nekoliko desetljeća postignut je značajan napredak u polju regenerativne medicine s ciljem liječenja i usporavanja procesa degeneracije međukralježničkih diskova. Dva najčešće korištena tipa stanica s ciljem biološkog usporavanja degenerativnog procesa diska su kulturom uzgojeni hondrociti te mezenhimalne matične stanice izolirane iz koštane srži ili drugih donorskih mjesta (68, 69). Progenitorne se stanice također koriste ali kvalitetnih studija o njima ima značajno manje (70).

Dva su mehanizma kojima se pretpostavlja da transplantirane stanice utječu na regeneraciju tkiva međukralježničkog diska (71). Prvi, transplantirane stanice

koje prežive i krenu se razmnožavati u disku proizvode proteoglikane, kolagen i izvan stanični matriks. Navedeno je najvjerojatnije mehanizam učinka transplantiranih hondrocita iz diska koji već posjeduju hondrocitički fenotip. Nediferencirane matične stanice prvo se moraju diferencirati u hondrocite unutar diska kako bi mogle proizvoditi molekule izvan staničnog matriksa. Drugi pretpostavljeni mehanizam kojim transplantirane stanice utječu na regeneraciju među kralježničkog diska je parakrini učinak. Mezenhimalne stanice luče protuupalne citokine i faktore rasta. Ovi faktori potiču stanice nukleusa pulpozusa na sintezu novog matriksa i suprimiraju kataboličke reakcije pokrenute mehaničkim mikro oštećenjima diska.

Transplantirati se mogu autologne, alogene ili ksenogene stanice. S obzirom da je najbolji učinak postignut s autološkim stanicama najviše je istraživanja upravo ispitivalo njihovu učinkovitost (72). Većina je studija međutim s transplantiranim hondrocitima ili matičnim stanicama do sada napravljeno na životinjama, među kojima prednjače glodavci i manji sisavci dok je na ljudima napravljeno tek nekoliko studija (71). Navedeni uspjesi su tek u ranoj fazi translacije u svakodnevnu kliničku praksu. Pretpostavlja se da će terapija hondrocitima ili matičnim stanicama u budućnosti svakako postati metoda liječenja određene skupine bolesnika koji pate od križobolje. Međutim, unatoč nadi mnogih bolesnika malo je vjerojatno da će stanična terapija postati "čudotvorni lijek" koji će svima njima donijeti apsolutno olakšanje od ove učestale ali još uvijek do kraja nerazjašnjene bolesti. Interpretacija rezultata i primjena istih u svakodnevnoj neurokirurškoj praksi stoga mora biti pažljiva i mudra kako se ne u najboljoj volji ne bi donijeli krivi zaključci.

Razvojni projekti Specijalne bolnice Sv. Katarina iz personalizirane medicine

Razvojem visoko-dimenzionalne biologije - genomike, transkriptomike, proteomike, metabolomike i epigenomike te integracijom višedimenzionalnih skupova podataka proizašlih iz navedenih omiks tehnologija dobiven je uvid u ishodišne molekularne mehanizme brojnih složenih bolesti i njihovu patogenezu, što je rezultiralo preciznijom terapijskom i preventivnom strategijom. Unatoč takvom snažnom razvoju sistemske biologije koja omogućuje sveobuhvatno sagledavanje staničnih procesa, još uvijek postoji izvjestan nedostatak visoko kvalitetnih podataka o kroničnoj boli i njenoj patofiziologiji (73). Značajna individualna varijacija u osjetu boli tek je djelomično objašnjena genetičkim mehanizmima na animalnim modelima, nasljeđivanju kod blizanaca te cjelogenomskim asocijacijskim studijama (74).

U nastojanju za dobivanjem što kvalitetnijih omiks podataka predložen je inovativan pristup u istraživanju križobolje kojeg primjenjuju znanstvenici velikog međunarodnog konzorcija "Pain OMICS" u projektu "Višedimenzionalni omics pristup stratifikaciji bolesnika s bolovima u donjem dijelu leđa" kojeg podržava Europska komisija u okviru FP7 programa (engl. *Seventh Framework Programme of the European Community for Research, Technological Development and Demonstration Activities*) u području zdravstva (Health. 2013.2.2.1-5 *Understanding and controlling pain*). Specijalna bolnica Sv. Katarina zajedno sa suradnom institucijom Genos d.o.o. članica je kolaborativnog multidisciplinarnog istraživačkog projekta PainOmics koji uključuje kliničke, akademske i industrijske znanstvenike Europe, SAD-a i Australije, a čiji cilj je utvrditi nove dijagnostičke i prognostičke biomarkere povezane s prijelazom akutne u kroničnu križobolju kao i ciljna mjesta za terapijsku intervenciju.

Visoka prevalencija križobolje, a koja uz klinički ima socijalni i ekonomski

značaj, potakla je grupu istraživača iz projekta Pain-OMICS da primjenom komplementarnih genomskih, epigenomskih, glikomskih i aktivomskih analiza pokušaju razjasniti nedoumice u sindromu kronične križobolje kao što su nedovoljno egzaktno poznavanje složene patofiziologije na molekularnoj razini uključujući diskogenu bol, fasetnu bol, bol sakroilijačnih zglobova, križobolju s radikularnom boli i bol uzrokovanu kongenitalnom ili stečenom spinalnom stenozom.

Trenutno nema saznanja o prediktornim biološkim markerima prijelaza akutne u kroničnu križobolju, a objavljene su svega dvije šire povezane cijelogenomske asocijacijske studije (engl. *genome-wide association study* - GWAS) za kroničnu bol i GWAS meta-analiza vezana uz invertebralnu degeneraciju diska (75-77). Cilj ovog projekta je razumijevanje mehanizma nastanka kronične križobolje te utvrđivanje omics biomarkera povezanih s prijelazom akutne (bol koja traje do 6 tjedana) u trajnu/kroničnu križobolju (bol koja traje najmanje 12 tjedana). Povezivanje kliničkih podataka s generiranim podacima višestrukih omics analiza temelj su identificiranja i validiranja bioloških markera, koji će utvrditi u kojih bolesnika postoji predispozicija za razvoj kronične križobolje nakon epizode akutne, dok će se primjenom analiza sistemske biologije regulatorne mreže otkriti ciljna mjesta za terapijsku intervenciju i ocijeniti prediktori odgovora na specifičnu medikamentoznu terapiju. Uz rezultate epigenetskih analiza, očekuje se da će glikomski i aktivomski skupovi podataka dati ključne informacije o upalnim procesima i trenutnom stanju organizma, kao i o odgovoru organizma na specifičnu terapiju.

Translacijski konzorcij projekta Pain Omics primjenom integriranog pristupa iskoristiti će postojeće visoko kvalitetne kliničke, genetičke, biokemijske i farmakološke podatke kao i biološke uzorke

od 5000 dobro karakteriziranih akutnih, 3000 kroničnih te 6000 zdravih sudionika kao kontrolne skupine. Svi klinički partneri konzorcija uključeni su u prikupljanje bolesnika s križoboljom, a pravilno fenotipsko grupiranje bolesnika s križoboljom temelj su uspješnosti ovog projekta. Pain Omics konzorcij s okupljenim vodećim međunarodnim kliničkim centrima, laboratorijima i biostatističarima u jedinstvenoj je poziciji za uspješnim provođenjem ovog tipa istraživanja, koji će osim uvida u temeljne molekularne mehanizme i otkrivanje prediktivnih biokemijskih i genetičkih markera kronične križobolje, translaterirati otkrića u rješenja koja će moći koristiti brojnim bolesnicima i omogućiti personalizirani pristup liječenju.

Osim liječenja degenerativnih promjena na kralježnici u domenu neurokirurgije spada i liječenje ozljeda kralježničke moždine. Ozljeda kralježničke moždine (OKM) je složeno stanje koje je unatoč napretku medicine teško liječiti, a posljedice navedene ozljede za bolesnika, obitelj, užu i širu zajednicu mogu imati katastrofalan ishod s medicinske, ekonomske, društvene, psihološke i emocionalne strane (78). Stoga se neprekidno ulažu veliki napor u otkrivanje novih mogućnosti liječenja. Patofiziološki gledano OKM je bifazični proces sastavljen od primarne i sekundarne ozljede ili procesa. Primarna ozljeda je mehanička deformacija tkiva, a sekundarna ozljeda slijed molekularnih i staničnih procesa potaknutih primarnom ozljedom. Sekundarna ozljeda je podijeljena u: 1. perakutnu fazu, do 2 sata od ozljede; 2. akutnu fazu, 2 sata do 2 tjedna; 3. intermedijarnu fazu, 2 tjedna do 6 mjeseci; 4. kroničnu fazu, 6 mjeseci do kraja života (79).

U ranoj akutnoj fazi potvrđena je intenzivna lipidna peroksidacija i povećana koncentracija upalnih faktora interleukina 2 (IL-2) i tumorskog faktora nekroze (TNF-alpha), no brojne humane studije liječenja medikamentima krajem prošlog

stoljeća nisu pokazala nedvojbeno pozitivne učinke liječenja metilpredisolonom, tirilazadom, naloxonom, monosijalogangliozidom (80-82). To je potaknulo istraživače na traženje staničnih i genetskih specifičnosti u OKM i novih mogućnosti liječenja. Radovi Hayes-a i Davies-a potvrdili su značajno povećanje antitijela na gangliozid GM-1 i mijelinu pridruženi glikoprotein (MAG) u serumu nakon OKM, međutim terapijska primjena antitijela za sada nije našla primjenu u liječenju (83, 84). Istraživanja genetskih promjena nakon OKM pokazala su promjene u brojnim grupama gena na mjestu ozljede moždine (Semaforin 3, Nestin, TGFb, BDNF, BMP, Vimentin, HSP27, HSP70, ANIA-6, Somatostatin, MAP kinaze, CAM kinaze, Fra-1, c-fos, NGFI-A) i u udaljenim somatosenzornim dijelovima mozga koji imaju direktnu vezu s mjestom ozljede moždine (grupa gena za aksonogenezu, inhibitori rasta aksona, antiapoptotička i proapoptička grupa). No istraživanja su provedena na životinjama zbog nemogućnosti uzimanja humanih histoloških uzoraka moždine i mozga, te daju samo teoretsku podlogu za liječenje OKM u ljudi (85, 86).

Istraživanja liječenja OKM matičnim stanicama donijela su mnoge kontroverze, ali i praktične spoznaje. Pokazalo se da su od mezenhimalnih matičnih stanica, Schwanovih stanica, olfaktornih stanica i neuralnih progenitorskih stanica, ove zadnje najprimjenjivije u liječenju OKM. Njihov izvor su embrionalne matične stanice ali i inducirane pluripotentne stanice iz odraslog organizma. Osim izvora matičnih stanica pokazalo se da je bitan i trenutak primjene, ovisno o fazi sekundarne ozljede. Tako eksperimentalna transplantacija neuralnih progenitorskih stanica dva tjedna nakon OKM pokazuje poboljšanje funkcije, a transplantacija 6 tjedana nakon ozljede nema učinka zbog stvorenog glijalnog ožiljka. I konačno očekivani učinak transplantacije je većinom lokalno lučenje faktora rasta i remijelini-

zacija očuvanih aksona, dok je rast aksona kaudalno od ozljede oskudan i zanemariv (79). Najnoviji radovi pokazuju prisustvo progenitorskih oligodendrocitnih stanica u kralježničkoj moždini koji se diferenciraju u oligodendrocite i 3 mjeseca nakon OKM, a kontrolirane su mRNA i faktorima rasta (87). Time se otvara pitanje smisla liječenja transplantacijom matičnih stanica i ponovo se vraća na ideju o liječenju regulatornim molekulama za kontrolu endogenih procesa reparacije i regeneracije ozlijeđene kralježničke moždine. Jednako su tako potrebna daljnja predklinička istraživanja prije stvaranja sigurnog i djelotvornog modela personaliziranog liječenja ozljeda kralježničke moždine. Unatoč navedenim spoznajama od 2008. su u tijeku kliničke studije s primjenom mezenhimalnih i umbilikalnih matičnih stanica nakon ozljeda kralježničke moždine od kojih su neke u završnoj fazi. Detalje o svim kliničkim studijama kod ozljeda kralježničke moždine moguće je doznati na www.scopec-sci.org.

Personalizirana medicina u ortopediji

U dijagnostici ortopedskih bolesti također se koriste genetika i personalizirana medicina. Tu prvenstveno pripadaju koštane displazije, osteogenesis imperfekta, mišićne distrofije, nasljedne senzomotorne neuropatije te neurofibromatoze.

Iako je put do "printanja" organa dalek i težak, upotreba 3 D printera zasigurno će dramatično promijeniti ortopediju u predstojećim godinama. Stvaranje plastičnih modela u prije operacijskoj pripremi kompleksnih za vizualizaciju teških prijeloma, "printanje" specifičnih instrumenata te osteosintetskog materijala značajno smanjuje trajanje, poboljšava preciznost i olakšava operacijske zahvate (88).

Novim valom znanstvene i biotehnološke revolucije vrlo ubrzano se razvija regenerativna ortopedija. Radi se o inter-

disciplinarnoj struci koja čini značajne napore u postizanju zaustavljanja ili usporavanja starenja te ubrzavanja procesa cijeljenja lokomotornog sustava. Koristeći najsuvremenija dostignuća iz područja molekularne i stanične biologije, kliničke medicine i inženjeringa regenerativna ortopedija postavila je kao krajnji cilj regeneriranje tkiva tj. potpunu obnovu oštećenog tkiva lokomotornog sustava. Osnovni koncept regenerativne ortopedije temelji se na razumijevanju i preciznom usklađivanju međuodnosa triju osnovnih sastavnica tzv. regenerativnog trijasa: stanica, okoline (bioloških signala) i nosača (89).

Primjena transplantacije autolognih hondrocita, plazme obogaćene trombocitima i primjena stanične terapije mezenhimalnim stanicama izvrsni su primjeri upotrebe personalizirane medicine s takvim ciljem.

Transplantacija autolognih hondrocita se danas rutinski koristi za liječenje lokaliziranih oštećenja hrskavice (90). Metoda se odvija u dva akta. U prvom aktu uzima se uzorak hrskavice iz zgloba bolesnika i šalje u laboratorij radi izoliranja i umnažanja hondrocita. Tijekom drugog akta takvi hondrociti se ugrađuju na mjesto oštećene hrskavice. Metoda se razvija te se danas primjenjuje treća generacija autologne transplantacije hondrocita kod koje se uzgojeni hondrociti stavljaju na kolagenski nosač. Takav nosač se kasnije fibrinskim ljepilom učvršćuje na mjesta oštećenja hrskavice.

Liječenje plazmom obogaćenom trombocitima podrazumijeva primjenu proizvoda koji se dobiva centrifugiranjem iz venske ne koagulirane krvi bolesnika. Tako dobiveni proizvod, volumen autologne plazme, sadrži 4 do 6 puta veću koncentraciju trombocita. Nakon lokalne primjene, plazma obogaćena trombocitima putem čimbenika rasta utječe na kemotaksiju, proliferaciju stanica, diferencijaciju

stanica i sintezu izvanstaničnog matriksa. Čimbenici rasta i medijatori upale koje otpuštaju granule trombocita su transformirajući čimbenik rasta (TGF- β), čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF-AB i PDGF-BB), inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF), vaskularni endotelijalni čimbenik rasta (VEGF), epidermalni čimbenik rasta (EGF) i čimbenik rasta fibroblasta (FGF). Primjena plazme obogaćene trombocitima je autologna terapija što znači da nema negativnih reakcija jer se pripravak dobiva iz vlastite krvi (91).

Sveta Katarina kao
“Lipogems Center of Excellence”

Odnedavno u Specijalnoj bolnici Sv. Katarina primjenjuje se postupak transplantacije mezenhimalnih stanica dobivenih iz masnog tkiva u svrhu liječenja degenerativnih promjena hrskavičnog tkiva-Lipogems.

Lipogems tehnologija (PCT/IB2011/052204) predstavlja potpuno zatvoreni sustav kojim se istodobno osigurava uzimanje, ispiranje, obrada i ponovno ubrizgavanje lipoaspirata. Postupak započinje infiltracijom u kojem se adrenalin zajedno s lidokainom injicira u potkožno masno tkivo trbušne stijenke s ciljem izazivanja vazokonstrikcije i lokalne anestezije kako bi se omogućila lipoaspiracija sadržaja. Nakon toga lipoaspirat se procesuiria koristeći blagu mehaničku silu, čime se provodi kroz niz filtera. Konačni Lipogems proizvod sadrži derivate masnog tkiva i sačuvanu vaskularno/stromalnu arhitekturu sa sačuvanim pericitima (koji su upravo započeli odljepljivanje od krvne žile, uostalom kao što se i ponašaju pri normalnoj reakciji nakon ozljede). Važno je istaknuti da se tijekom zahvata ne radi klasična stanična ekspanzija (uzgoj stanica) već isključivo aplikacija autoložnih stanica među kojima su brojne mezenhimalne matične stanice, periciti itd. Obzirom na sofisticiranost tehnike bitno je snižena mogućnost

kontaminacije proizvodima masnog tkiva poput uljnih sadržaja ili krvi.

Mezenhimalne matične stanice (MSCs) imaju nekoliko važnih funkcija, među kojima su otpuštanje tzv. trofičkih faktora koji između ostalog sprječavaju staničnu smrt (apoptozu) kao i nastanak ožiljnog tkiva, stimuliraju stvaranje novih krvnih žila te imaju mitogeni učinak za tkivno specifične progenitore što u konačnici može dovesti do popravka oštećenog tkiva ili čak regenerativnog učinka (92, 93). Slične učinke imaju i periciti koji mogu modulirati imunološki odgovor te imaju multipotentnu sposobnost diferencijacije (slično kao i MSCs), kao i mogućnost moduliranja upalnog odgovora (sprječavanje pre agresivnog imunološkog odgovora) ali i bitnu ulogu u vaskulogenezi (razvoju novih krvnih žila tijekom embriogeneze) te angiogenezi (formiranje novih krvnih žila iz već postojećih) (92). Nedavno objavljeni radovi sugeriraju da MSCs uglavnom nastaju iz perivaskularnih stanica, pericita (93). Ljudske masne matične stanice (hASCs) koje se tijekom Lipogems zahvata, sukladno načelima “point of care” modelu uzimaju od bolesnika, i nakon izdvajanja tzv. “stromalne vaskularne frakcije” ponovno ubrizgavaju u bolesnika imaju potencijal u liječenju različitih kliničkih stanja (94). Nekoliko je kompanija koje u svom radu koriste ovaj koncept, a među njima je i Lipogems. O potencijalnom efektu hASCa govori i rad u kojem se ističe mogućnost da hASCs nasadene na 3D skafold u određenim uvjetima diferenciraju u stanice hondrocitne loze (95). S druge strane, znanstveno je utvrđeno da u uvjetima metaboličkog, oksidativnog ili mehaničkog stresa, upalnog procesa ili povišenog nivoa glukoze, MSCs koje se nalaze perivaskularno ili u adventiciji krve žile preferencijalno diferenciraju ili u masne stanice (adipocite) ili u hrskavične stanice (hondrocite) (96).

Bosetti i suradnici u radu objavljenom u Cell Transplantation, ističu tri moguća načina na koji autologni i biološki aktivni skafold (bioaspirat) koji je proizvod Lipogems-a djeluje: a) postaje fibrozno tkivo koje osigurava mehaničku potporu u području oštećene hrskavice, b) stimulira proliferaciju hondrocita bolesnika kao i istodobnu proizvodnju izvanstaničnog matriksa, c) na mjesto ozljede donosi stanice koje imaju regenerativnu sposobnost ali i sposobnost popravljanja oštećene hrskavice (97, 98).

Personalizirana medicina u anesteziologiji

Personalizirani pristup bolesniku vidljiv je i u radu anesteziologa kao neizostavnog člana kirurškog tima. Anesteziologija, kao još relativno mlada grana medicine, obuhvaća u sebi nekoliko tehnika koje svoju uspješnost temelje na znanju kompletne medicine. Obzirom da spada u prateću struku, potrebno je dobro poznavanje svih kirurških struka, interne, neurologije, patofiziologije, anatomije, te naravno farmakologije sa farmakokinetikom i farmakodinamikom lijekova (99). Opća anestezija u većoj ili manjoj mjeri oduzima čovjekovu svijest za vrijeme trajanja operacije. Dubina svijesti bolesnika za vrijeme operacijskog zahvata još se uvijek ne može mjeriti s preciznom točnošću poput već postojećih monitoringa ostalih vitalnih funkcija, najbliže tome je BIS monitor (bispektralni indeks). Prilikom indukcije u opću anesteziju koriste se lijekovi koji se doziraju prema tjelesnoj težini i visini bolesnika, ali zapravo se pristupa individualno nakon anesteziološkog pregleda sa prikupljenim anamnestičkim podacima. Uzima se u obzir dob bolesnika, prisutni komorbiditeti, alergijske reakcije na lijekove, ranije anestezije, te se vrsta anestezije prilagođava potpunom psihofizičkom statusu bolesnika.

Posebna anesteziološka tehnika koja u zadnjih desetak godina doživljava svoj revolucionarni razvoj je regionalna anestezija. Kao anesteziološka i analgetska tehnika svakako je superiorna u odnosu na opću anesteziju i parenteralnu analgeziju. Prednost ima periferna blokada ciljanih živaca jer omogućuje efektivnu analgeziju uz minimalne neželjene učinke što ubrzava oporavak bolesnika (100). U praksi se regionalna anestezija premalo koristila zbog različite uspješnosti zbog nedovoljno iskusnih anesteziologa i zbog korištenja "slijepe tehnike". Doze lokalnih anestetika nisu bile individualno prilagođene svakom bolesniku, te su se nerijetko koristile maksimalne doze, što je često dovodilo do itekako opasne sistemske toksičnosti. Uvođenjem ultrazvuka u kliničku praksu regionalna anestezija postaje sigurnija i uspješnija. Ultrazvučno vođeni blokovi perifernih živaca omogućavaju direktni prikaz ciljanog područja sa pripadajućom anatomijom. Kompletnim prikazom igle izbjegavaju se neželjene ozljede vaskularnih struktura i perifernog živca. Ultrazvukom je vidljivo širenje lokalnog anestetika oko ciljanog živca što doprinosi uspješnosti bloka, a redukcijom doze lokalnog anestetika smanjuje se sistemska toksičnost. Koristi se visokofrekventna linearna sonda (10-15 MHz) koja omogućava istodobni prikaz svih spomenutih struktura. Za punkciju se koriste igle spojene na živčani stimulator koje stimuliraju periferni živac. Koriste se struje minimalne jakosti, frekvencije i duljine trajanja (0,4-0,6 mA; 2 Hz, 0.1 ms) (100). Dobivene kontrakcije mišića prilikom stimulacije živca služe i kao potvrda ultrazvučnom prikazu, te u današnje vrijeme predstavljaju zlatni standard prilikom izvođenja regionalne anestezije pod kontrolom ultrazvuka. Kod ovakve anesteziološke tehnike važno je dobro poznavanje anatomije, koja je naravno podložna varijacijama, te ultrazvuk kao metoda koja individualno pristupa svakom bolesniku i prepoznaje različitosti uveli-

ke utječe na uspješnost bloka. Periferna blokada se prilagođava bolesniku, vrsti i trajanju operacije, te količini očekivane poslijeoperacijske boli (101). Smanjuje se upotreba opioida, posljedično tome mučnina i povraćanje, skraćuje se dužina trajanja hospitalizacije za svakog pojedinog bolesnika i ubrjava njegova mobilizacija što joj definitivno osigurava mjesto u personaliziranom pristupu liječenju.

Personalizirana medicina u rehabilitaciji bolesnika

Rehabilitacija je proces aktivne promjene u kojem osoba koja je postala onesposobljena uslijed bolesti ili ozljede, stječe znanja i vještine za optimalnu tjelesnu, psihološku i socijalnu funkciju koristeći razne fizikalne i psihološke intervencije (102). Fizikalna medicina i rehabilitacija je grana medicine koja se bavi prevencijom, dijagnostikom, liječenjem i rehabilitacijom osoba s onesposobljenjem. Kada govorimo o rehabilitaciji mišićnokoštanih bolesti, ključni modalitet je medicinska gimnastika ili kinezioterapija (103-105). Program rehabilitacije prilagođava se individualnim potrebama i karakteristikama bolesnika, uvažavajući različite potrebe mladog sportaša, rekreativca, ili starije osobe s opsežnim komorbiditetom. Provodi se u interdisciplinarnom i multidisciplinarnom timu kroz holistički pristup gdje je bolesnik aktivni član tima. Nakon kliničkog pregleda i procjene funkcionalnog deficita, planira se program rehabilitacije i fizikalne terapije uz svakodnevnu prilagodbu programa vježbi ovisno o mogućnostima samog bolesnika i tipu oštećenja odnosno bolesti, uvažavajući fiziološke procese cijeljenja.

Već sama definicija govori koliko je rehabilitacija "personalizirana" kroz svoje ciljeve, no može li biti još više personalizirana kroz metode koje koristi?

Neka nedavna istraživanja ukazala su na ogromnu varijabilnost u individu-

alnom odgovoru na programirane vježbe, odnosno na različiti fiziološki odgovor različitih osoba na isti program vježbi (106, 107). Također, zanimljiva su istraživanja koja ukazuju kako vježbe u kombinaciji s određenim lijekom izazivaju različiti efekt lijeka. Huffman i sur. objavili su rezultate kako se primjenom aerobnog treninga kod pretilih žena koje su uzimale hormonsko nadomjesno liječenje bilježi značajno povećanje inzulinske osjetljivost u odnosu na žene koje nisu uzimale hormonske nadomjeske (108). Interpersonalne razlike u genomu, osnovnoj bolesti ili oštećenju, stilu života i svakodnevnim aktivnostima sigurno su potencijalni modulatori takvog različitog odgovora (109, 110). To svakako stvara izazov kako kreirati program rehabilitacije kojim će se najbrže dobiti najbolji funkcionalni ishod (111). Personaliziranom medicinom u području rehabilitacije bolesnika otvoreno je veliko područje za istraživanje farmakoloških, nutritivnih, neurokognitivnih i mehaničkih agensa koji bi modulirali procese liječenja. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja čiji rezultati će nam dati odgovore koji su to promjenjivi, a koji nepromjenjivi faktori koji moduliraju rehabilitacijski ishod.

Personalizirana medicina u neurologiji

Primjena personalizirane medicine u vaskularnoj neurologiji

Glavni lijekovi koji se primjenjuju u liječenju moždanog udara su antiagregacijska i antikoagulacijska sredstva (112). Njihova učinkovitost i sigurnost može se unaprijediti primjenom farmakogenetike i farmakogenomike (113). Liječenje moždanog udara je u akutnoj fazi neuroprotektivno, a u kasnijim fazama neurorestorativno i neuroregenerativno. U praksi se koriste različiti biomarkeri i neuroradiološka dijagnostika. Vaskulopatske promjene povezane s APOE2 (apolipoprotein E2) mogu imati ulogu u određivanju prognoze i kliničkog

tijeka lobarnog intracerebralnog krvarenja. Ispitivanje prisutnosti APOE2 kod bolesnika pomaže identifikaciji onih s povećanim rizikom mortaliteta i razvoja invaliditeta (114). Postoje brojni uspješni primjeri personaliziranog doziranja lijekova temeljem poznavanja genotipa bolesnika. Najpoznatija primjena farmakogenomike u neurologiji odnosi se na CYP450 enzim (citokrom reduktaza 450) i njegovo određivanje kod varfarinske terapije. Drugi poznati primjer uključuje još jedno antikoagulacijsko sredstvo, klopogrel, koji se kod moždanog udara koristi u svrhu sekundarne prevencije. Kod većine ljudi, lijek dobro djeluje. Ipak, pojedinci s mutacijom na genu CYP2C19 (citokrom reduktaza 2C19) ne mogu uspješno metabolizirati lijek, uslijed čega aktivni sastojak postaje neučinkovit. Znanstvenici s Mayo klinike utvrdili su da bi korištenjem prediktivne vrijednosti CYP450 broj hospitalizacija uslijed sekundarnih komplikacija moždanog udara mogao se smanjiti za 30% (115).

Personalizirano liječenje multiple skleroze (MS)

Imunološki relevantni geni za MS su oni koji određuju diferencijaciju pomoćnih T-limfocita (116). Lijekovi koji se trenutno koriste za liječenje MS uključuju Interferon- β (IFN- β), glatiramer acetat, natalizumab i kemoterapiju. Velika heterogenost MS i varijabilnost reakcija na imunomodulirajuća sredstva doprinose postojanju različitih reakcija na liječenje. Studija interleukina 17F (IL-17F) sa Stanforda pokazala je da visoke serumske razine IL-17F imaju visoku prediktivnu vrijednost u smislu očekivanja lošeg odgovora na terapiju interferonom- β (117). Nažalost, u ponovljenim ispitivanjima (118) niti serumske koncentracije, a niti odnos IL-17F/IL-17F/F nisu se razlikovali kod bolesnika s dobrim i lošim odgovorom na liječenje. U najvećoj genetičkoj studiji bolesnika s MS potvrđene su 23 otprije poznate genetske

poveznice te je pronađeno 29 novih (119). Ipak, ove poveznice nisu još primjenjive za predviđanje uspješnosti pojedinog liječenja. U istraživanju Hegen i sur. (120) otkrivana su četiri različita tipa imunološkog odgovora kod bolesnika s MS (121), što bi moglo biti od koristi pri izboru selektivnog liječenja za određenog bolesnika. Nažalost, napredak u traženju prediktivnih biomarkera kod ove bolesti još uvijek je relativno slab, usprkos velikim naporima znanstvenika.

Personalizirano liječenje Mb. Alzheimer

Identifikacija rijetkih, kauzalno povezanih mutacija na genima APP, PSEN1 i PSEN2, koje dovode do razvoja obiteljske AD (demencija Alzheimerovog tipa), povećala je naše razumijevanje razvoja demencije. U jednom ispitivanju, uz korištenje hipokampalne atrofije kao kvantitativnog mjerila, identificiran je novi gen povećanog rizika, TOMM40 (translokaza vanjske mitohondrijske membrane 40), koji je približno 2 \times češće prisutan kod bolesnika od AD nego u kontrolnoj skupini. On utječe na facilitaciju prijenosa molekula u i iz mitohondrija. TOMM40 također procesira tvari koje tvore amiloidni plak. Prisutnost štetnog TOMM40 povećava osjetljivost pojedinca na druge čimbenike rizika, kao što je APOE4. Studija OPAL (Opportunity to Prevent AD of Late Onset), koja je započela 2011. godine i završava ove godine, koncipirana je da se istraži aplikacija mitohondrijskih terapija AD (121). Istraživači iz Takeda Pharmaceuticals trenutno ispituju primjenu antidijabetika Actona, u svrhu odgađanja nastupa AD kod bolesnika visokog rizika, prethodno prepoznatih pomoću mjerenja TOMM40. IGAP (International Genomics of Alzheimer's Project) službeno je pokrenut 2011. i okuplja znanstvenike koji rade na identifikaciji gena koji pridonose riziku i utječu na ekspresiju bolesti (122). Jedna nova studija Parkinsonove

bolesti pokazala je da APOE može imati različite učinke kod različitih neurodegenerativnih bolesti (123).

Personalizirano liječenje Parkinsonove bolesti

Globalnim profiliranjem ekspresije gena moguće je profilirati četiri glavne klase dopaminergičkih neurona u mozgu. Na osnovi molekularne analize može se bolje razumjeti zajedničke i za populaciju specifične karakteristike kateholaminergičkih neurona (CA) i tako facilitirati razvoj specifičnih lijekova. Jedan od ciljeva trenutnih ispitivanja je otkriti gene povezane sa selektivnom vulnerabilnošću CA. Substantia nigra (SN) je najosjetljivija na patološke promjene u okviru Parkinsonove bolesti, dok su neuroni ventralne tegmentalne regije (VTA) manje osjetljivi, a dopaminergički neuroni hipotalamusa potpuno pošteđeni. Pošteđivanje VTA neurona postiže se pomoću selektivne ekspresije neuroprotektivnih čimbenika, uključujući neurotrofičke faktore, detoksificirajuće enzime, lipoproteinsku lipazu.

Postoji selektivno visoka ekspresija γ -sinukleina u noradrenergičkim neuronima SN koji degeneriraju u Parkinsonovoj bolesti, a ona može modificirati toksični učinak široke ekspresije α -sinukleinskog proteina. Jednako tako, niske koncentracije Zn^{2+} transportera u neuronima SN i VTA mogu imati neuroprotektivni učinak, dok višak Zn^{2+} djeluje neurotoksično i pokazalo se da izaziva neurodegeneraciju neurona srednjeg mozga. Kod Parkinsonove bolesti, porast endogenih frekvencija iz subtalamičke regije (STN) je povezan s pogoršavanjem motoričkih simptoma. Ove specifične oscilatorne frekvencije mogu se koristiti za usklađivanje duboke stimulacije mozga u STN regiji, u svrhu bolje kontrole, optimizacije trajanja baterije i određivanja termina zamjene baterije (124).

Personalizirano liječenje epilepsije

Epilepsija je uglavnom multifaktorijalno uvjetovana bolest, ali prepoznati su i neki obiteljski slučajevi i geni povezani s razvojem epilepsije. Trenutno nema rutinskih kliničkih genetskih testova za epilepsiju. Analiza koju je provela Udruga SNP pokazala je da mitohondrijski malički enzim ME2 predisponira bolesnike za razvoj idiopatske generalizirane epilepsije (125). ME2 je genomski kodiran mitohondrijski enzim koji konvertira malat u piruvat i uključen je u neuronsku sintezu neurotransmitera GABA-e. Poremećaj sinteze GABA predisponira bolesnike za nastanak konvulzija, koje su trigirirane kada su prisutne mutacije drugih gena. Genetski polimorfizam ima također značajnu ulogu u farmakokinetici i farmakodinamici anti-epileptičkih lijekova.

Personalizirano liječenje tumora mozga

Molekularna dijagnostika i genetske promjene široko su primjenjene u određivanju tijeka liječenja glioblastoma multiforme (GBM). Profiliranje ekspresije i mutacijske analize igraju značajnu ulogu u razvoju racionalnih metoda liječenja. Genetske razlike mogu imati indirektan učinak na odgovor na liječenje, čak i nepovezano uz metabolizam ili prijenos lijeka, kao npr. promotor gena metilguanin metiltransferaze (MGMT) koji mijenja odgovor GBM na liječenje carmustinom. Mehanizam preko kojega se to ostvaruje je smanjivanje efikasnosti popravljavanja alkilirane DNK kod bolesnika s metiliranim MGMT. Smatra se da aktivacija transkripcijskog faktora STAT3 (protein transduktor signala i aktivator transkripcije) snažno promovira onkogenezu kod GBM, iako njegova funkcija u patogenezi GBM ostaje nejasna. STAT3 je ključni gen koji pretvara neuralne matične stanice u astrocite tijekom normalnog razvoja. Neka su istraživanja pokazala da

STAT3 može imati i pro-onkogeni ili tumor-supresivnu ulogu, zavisno od mutacijskog profila tumora (126). Nedostatak tumorskog supresora PTEN trigerira kaskadu koja inhibira signaliziranje kod murinih astrocita i ljudskog GBM. Specifično, postoji poveznica između PTEN-Akt-FOXO osi i signalnog puta leukemijskog inhibicijskog faktora receptora β (LIFR β)-STAT3. U skladu s tim, slom PTEN inducira efektivnu malignu transformaciju astrocita djelovanjem STAT3 gena. U suprotnosti s njegovom tumor-supresivnom funkcijom u PTEN putu, STAT3 formira kompleks s receptorom tipa III onkoproteinom epidermalnog faktora rasta (EGFRvIII) u jezgri i omogućava EGFRvIII induciranu glijalnu transformaciju. Ukoliko je EGFR gen mutiran, STAT3 postaje onkogen, dok kod mutacija PTEN, STAT3 postaje tumor-supresor. Aktivacija nuklearnog faktora kappaB (NF- κ B) može igrati ulogu u patogenezi karcinoma i razvoju otpornosti na liječenje. Inaktivacija tumorskog supresora p53 je ključna komponenta evolucije većine karcinoma. Poveznice između NF- κ B i p53 predmet su intenzivnih istraživanja. Protein koji inducira receptor 1 (RIP1), centralna komponenta NF- κ B puta prijenosa signala, negativno regulira signalizaciju p53 tumorskog supresora (127). Gubitak RIP1 iz stanica rezultira pojačanom indukcijom p53 u odgovor na oštećenje DNK, dok povećane razine RIP1 vode do potpunog sloma oštećivanjem DNA izazvane indukcije p53, preko podizanja razine staničnog MDM2 (ubikvitin protein ligaza, 'mouse double minute 2 homologue). Glavni signal kojeg generira RIP1 izaziva porast razine MDM2 i inhibira aktivaciju NF- κ B od strane p53. Kliničke studije također su pokazale da je 14-3-3 zeta (+) ekspresija povezana s kraćim vremenom preživljavanja i kraćim periodom do ponovne pojave tumora. Sedam je poznatih gena neovisno povezano s trajanjem preživljavanja kod bolesnika s GBM: POLD2, CYCS, MYC, AKR1C3, YMEIL1, ANXA7 i PDCD4.

Ovim setom od sedam gena može se klasificirati bolesnike u podgrupe prema vremenu preživljavanja. Set je raspoloživ i kao komercijalni pripravak, pod nazivom DecisionDx-GBM (Castle Biosciences Inc.). Tova 511 (vociamgene aniretrorepvec) u obliku injekcije i Toca FC (Flucitozin) kao tableta s produženim otpuštanjem, predstavljaju formulacije retrovirusnih replicirajućih vektora za isporuku gena citozinske deaminaze selektivno do karcinomskih stanica. Nakon što se Toca 511 proširi tumorom, karcinomske stanice koje sadrže gen za citozinsku deaminazu mogu konvertirati antibiotik flucitozin u antikarcinomsko sredstvo 5-fluorouracil. Razvijeni su i genetski testovi za monitoriranje učinka virusne genetske terapije. Tocagen trenutno prikuplja bolesnike za kliničke studije. Mogućnosti se ovdje ne iscrpljuju. Gene Network Sciences (GNS) koristi REFSTM tehnologiju za prevođenje podataka od bolesnika s GBM u svrhu razvijanja kompjutorskih modela koji povezuju genetske alteracije s promjenama genske ekspresije i vremenima preživljavanja. Na ovaj način također se otkrivaju kompleksni genetski sklopovi u podlozi GBM i traži put prema novim ciljnim točkama djelovanja lijekova i biomarkerima terapijskog odgovora. Personalizirano liječenje GBM pokriva također i personaliziranu kemoterapiju, gdje se koriste različiti testovi u svrhu utvrđivanja odgovora na pojedine lijekove, ovisno o farmakokinetici i farmakodinamici. Neke od metoda personalizirane terapije bazirane su na karcinomskim matičnim stanicama (CSCs), koje imaju značajnu ulogu u određivanju odgovora GBM na primijenjenu terapiju. Hipoksija i signalni putevi matičnih stanica predstavljaju ciljeve koji se koriste u svrhu senzitivizacije CSCs na citotoksično liječenje. Stanice GBM su uglavnom neosjetljive na citotoksični učinak temozolamida, ali lijek ipak izaziva konstantan neovisan pad populacije matičnih stanica (128). Terapijske koncentracije ovog sredstva dovoljne su da

u potpunosti uklone CSC iz MGMT-negativnih tumora, ali ne iz MGMT-pozitivnih tumora. Stoga, MGMT status može biti ključ uspješnosti liječenja GBM.

Gliomi niskog stupnja malignosti (Low-grade Gliomas, LGG) imaju tendenciju progresije prema višim stupnjevima malignosti. Njihov rast obično se kvantificira mjerenjem evolucije ekvivalentnog tumorskog promjera, čime se dobiva brzina ekspanzije promjera (Velocity of Diametric Expansion, VDE). VDE ovisi o unutrašnjim čimbenicima (1p19q kodelecijskom statusu i ekspresiji p53) i o vanjskim faktorima, kao što su trudnoća i hormonske promjene. Ima snažan prognostički značaj glede progresije LGG i ukupnog preživljavanja. Može također pomoći za procjenu terapijskog učinka radio i kemoterapije.

Integrativnim genomskim pristupom velikoj kohorti bolesnika s meduloblastomima, identificirane su četiri različite podgrupe, sa specifičnim demografskim karakteristikama, kliničkom prezentacijom, transkripcijskim profilima, genetskim abnormalnostima i kliničkim ishodom (129). Meduloblastome se može podijeliti u skupine primjenom imunohistokemijskih metoda. Bolesnici s meduloblastomima skupine C, dakle NPR-2 (natriuretički peptidni receptor) pozitivni tumori pokazuju znatno smanjeno ukupno preživljavanje, neovisno o statusu metastaza. Integrativna analiza dubokim sekvencioniranjem 125 tumor-kontrola parova identificirano je da je teraplodija čest nalaz u tumorima skupina 3 i 4. Uočena je i pozitivna korelacija između dobi bolesnika i broja mutacija (130). Identificirano je nekoliko mutacija koje se ponavljaju, neke u poznatim regijama povezanim s meduloblastomom, a neke u genima koje se nije prethodno povezivalo s ovim tumorom. 'Hedgehog' put, embrijska signalna kaskada koja regulira diferencijaciju matičnih stanica i stanica predaka uključena je u patogenezu meduloblastoma, koji rastu iz ovih stanica.

Proteinski zakrpljeni homolog (PTCH, 'protein-patched homologue') je inhibicijski receptor s površine stanice, koji dovodi do supresije aktivacije 'hedgehog' puta inhibicijom glatkog homologa ('smoothened homologue', SMO), transmembranskog proteina koji ga aktivira. GDC-0449, na raspolaganju kao oralni pripravak, selektivni je inhibitor SMO. Postupak se pokazao korisnim u kliničkim ispitivanjima faze I na bolesnicima s uznapredovalim karcinomima bazalnih stanica (koje također sadrže PTCH mutacije) i kod nekoliko bolesnika s refrakternim uznapredovalim meduloblastomima (131). Provedene su i studije faze II među djecom s germinativnim tumorima središnjeg živčanog sustava, da se odredi vrsta odgovora na kemoterapiju i preživljavanje nakon radioterapije bazirane na kliničkom odgovoru, pri čemu su korišteni serumski i likvorski biomarkeri kao što su humani korionski gonadotropin (HCG) i alfa-fetoprotein (HFP) (132). Djeca s visokim vrijednostima biomarkera dobivala su dvostruku dozu kemoterapeutika cisplatinuma. Za bolesnike s dobrim odgovorom na kemoterapiju, doza zračenja je smanjena. Modifikacije u liječenju pokazale su se korisnim za bolesnike. Odgovor na liječenje i stopa preživljavanja bili su obećavajući.

Personalizirana terapija drugih neuroloških bolesti

Nešto ograničenih istraživanja provedeno je i glede personalizacije liječenja kod bolesnika s neurotraumom i infekcijama središnjeg živčanog sustava, ali bez velikog uspjeha.

Zaključak

Iako se još nedavno činila dalekom, personalizirana medicina u moderno doba sve više nalazi svoje mjesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Zdravstveni se djelatnici moraju ubrzano prilagoditi navedenoj

činjenici te se dodatno educirati u znanosti i kliničkoj primjeni genomike i proteomike. Nedvojbeno je da liječnici više neće liječiti bolesnike prema ustaljenim algoritmima liječenja, već će nužno implementirati saznanja temeljena na najsuvremenijim dostignućima iz područja molekularne i stanične biologije, kliničke medicine i tkivnog inženjeringa s ciljem postavljanja precizne dijagnoze, preventivnih mjera i optimizirane terapije. Implementiranje personalizirane medicine u svakodnevni rad kliničara, uključivati će interpretaciju genskih podataka. Personalizirana medicina nudi značajne dugotrajne i kratkotrajne koristi, osobito za kronične i kompleksne bolesti.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Škrobonja A, Muzur A, Rotschild V. Povijest medicine za praktičare; Rijeka: Adamić; 2003.
2. Prasad C, Galbraith PA, Sir Archibald Garrod and Alkaptonuria. Story of metabolic genetics. *Clin genet* 2005; 68: 199-203.
3. Höppner W and Primorac D. Pharmacogenetics in clinical practice Experience with 16 commonly used drugs. Sveta Katarina, Zagreb, 2016 (In press).
4. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011; 9 (2): 120-38.
5. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *HematologyAm Soc Hematol Educ Program* 2005; 1-12.
6. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010; 38: 3-9.
7. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 89: 2817-282.
8. Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 697-706.
9. Wu O, Robertson L, Langhorne P et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study.* *Thromb Haemost.* 2005; 94 (1): 17-25.
10. Reid RL, Westhoff C, Mansour D et al. Consensus Opinion: Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Consensus Opinion from an International Workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36 (3): 117-22.
11. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy and Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 112-23.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Venous thromboembolism and hormonal contraception. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2010; 13. (Green-top Guideline; no. 40).
13. Drife J. Thromboembolism: Reducing maternal death and disability during pregnancy. *British Medical Bulletin* 2003; 67: 177-90.
14. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
15. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy and Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 112-23.

16. James AH. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55 (3): 774-87.
17. Cambien F., Poirier O., Lecerf L., et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-4.
18. F.A. Sayed-Tabatabaei, B.A. Oostra, A. Isaacs, C.M.van Duijn, J.C.M. Witteman. ACE Polymorphisms. *Circulation Research* 2006; 98: 1123-33.
19. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010; 149 (2): 209-20.
20. Deitelzweig SB. Management and prevention of venous thromboembolism including surgery and the pregnant state. *Ochsner J.* 2002; 4 (1): 23-9.
21. Makaryus JN, Lau JF. *Advances in the Medical Management of Venous Thromboembolism.* Endovascular Today 2013.
22. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost.* 2013; 110 (4).
23. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation.* 1998; 97 (11): 1037-41.
24. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost.* 2009; 102 (2): 360-70.
25. Miller AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Altern Med Rev.* 2003; 8 (1): 7-19.
26. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Homocysteine and MTHFR mutations: relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111 (19): 289-93.
27. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/
28. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
29. Papadimitriou ID, Papadopoulos C, Kouvatzi A, Triantaphyllidis C. The ACE I/D polymorphism in elite Greek track and field athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2009; 49 (4): 459-63.
30. L. Qi, K. Kang, C. Zhang, RM van Dam, P Kraft, D Hunter et al. Fat Mass- and Obesity-Associated (FTO) Gene Variant Is Associated With Obesity. Longitudinal Analyses in Two Cohort Studies and Functional Test. *Diabetes.* 2008; 57 (11): 3145-51.
31. Alfred T, Ben-Shlomo Y, Cooper R, Hardy R, Cooper C, Deary IJ et al. ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Hum Mutat.* 2011; 32 (9): 1008-18.
32. Eynon N, Duarte JA, Oliveira J, Sagiv M, Yamin C, Meckel Y et al. ACTN3 R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int J Sports Med.* 2009; 30 (9): 695-8.
33. Scuteri A, Sanna S, Chen W, Uda M, Albai G, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3 (7): 115.
34. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kisson N, Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism.* 2007; 56 (6): 757-65.
35. Ruiz JR, Larrarte E, Margareto J, Ares R, Labayen I. Role of β 2-Adrenergic Receptor Polymorphisms on Body Weight and Body Composition Response to Energy Restriction in Obese Women: Preliminary Results. *Obesity.* 2011; 19 (1): 212-215.
36. Marti A, Corbalan MS, Martinez-Gonzalez MA, and Martinez JA. TRP64ARG polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary lifestyle. *Diabetes Obes Metab.* 2002; 4 (6): 428-30.
37. Phares DA, Halverstadt AA, Shuldiner AR, Ferrell RE, Douglass LW, Ryan AS et al. Association between body fat response to exercise training and multilocus ADR genotypes. *Obes Res.* 2004; 12 (5): 807-15.
38. Corella D, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE et al. The -256T>C polymorphism in the apolipoprotein A-II gene promoter is associated with body mass index and food intake in the genetics of lipid lowering drugs and diet network study. *JM Clin Chem.* 2007; 53 (6): 1144-52.
39. Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Tanaka T, Perez-Martinez P, Jimenez-Gomez Y, Marin C et al. An apolipoprotein A-II polymorphism (-265T/C, rs5082) regulates postprandial response to a saturated fat overload in healthy men. *J Nutr.* 2007; 137 (9): 2024-8.

40. Auinger A, Helwig U, Rubin D, Herrmann J, Jahreis G, Pfeuffer M et al. Human Intestinal Fatty Acid Binding Protein 2 Expression Is Associated with Fat Intake and Polymorphisms. *The Journal of Nutrition*. 2010; 140 (8): 1411-7.
41. Chery C, Hehn A, Mrabet N, Oussalah A, Jeanne-sson E, Besseau C et al. Gastric intrinsic factor deficiency with combined GIF heterozygous mutations and FUT2 secretor variant. *Biochimie*. 2013; 95 (5): 995-1001.
42. Hazra A, Kraft P, Selhub J, Giovannucci EL, Thomas G, Hoover RN et al. Common variants of FUT2 are associated with plasma vitamin B12 level. *Nat Genet*. 2008; 40 (10): 1160-2.
43. Smyth DJ, Cooper JD, et al. FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility and resistance to infection. *Diabetes*. 2011; 60 (11): 3081-4.
44. Thorven M, Grahn A, Hedlund KO et al. A homozygous nonsense mutation (428G->A) in the human secretor (FUT2) gene provides resistance to symptomatic norovirus (GGII) infections. *J Virol*. 2005; 79 (24): 15351-5.
45. Enattah NS, Jensen TG, Nielsen M, et al. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *Am J Hum Genet*. 2008; 82 (1): 57-72.
46. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*. 2009; 124 (6): 579-91.
47. Järvelä IE. Molecular genetics of adult-type hypolactasia. *Ann Med*. 2005; 37 (3): 179-85.
48. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 113-21.
49. Trifa AP, Cucuianu A, Popp RA. The relationship between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR mutations and the first major thrombotic episode in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 2013.
50. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005; 3 (2): 292-9.
51. Joachim E, Goldenberg NA, Bernard TJ, Armstrong-Wells J, Stabler S, Manco-Johnson MJ. The Methylene-tetrahydrofolate Reductase Polymorphism (MTHFR c.677C>T) and Elevated Plasma Homocysteine Levels in a U.S. Pediatric Population with Incident Thromboembolism. *Thromb Res*. 2013; 256-9.
52. EA. Varga, MS; AC. Sturm, CP. Misita, SMoll. Homocysteine and MTHFR Mutations. Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005; 111: 289-93.
53. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*. 2015; 132 (1): 6-9.
54. JR. Jones, C Barrick, K Ah Kim et al. Deletion of PPAR γ in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (17): 6207-12.
55. Zietz B, Barth N, Spiegel D, Schmitz G, Schölmerich J, Schäffler A. Prol2A1a polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPAR γ 2) is associated with higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol in male Caucasian type 2 diabetes patients. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2002; 110 (2): 60-6.
56. N Maffulli, K Margiotti, UG Longo, et al. The genetics of sport injuries and athletic performance. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013; 3 (3): 173-89.
57. September AV, Posthumus M, Collins M. Application of Genomics in the Prevention, Treatment and Management of Achilles Tendinopathy and Anterior Cruciate Ligament Ruptures. *Recent Pat DNA Gene Seq*. 2012; 6 (3): 216-23.
58. Collins M, Raleigh SM. Genetic Risk Factors for Musculoskeletal Soft Tissue Injuries. *Med Sport Sci*. 2009; 54: 136-49.
59. Ficek K, Cieszczyk P, Kaczmarczyk M et al. Gene variants within the COL1A1 gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury in professional soccer players. *J Sci Med Sport*. 2013; 16 (5): 396-400.
60. Goodlin GT, Roos TR, Roos AK, Kim SK. The Dawning Age of Genetic Testing for Sports Injuries. *Clin J Sport Med*. 2015; 25 (1): 1-5.
61. J LF Guilherme, ACC Tritto, KN North, AHL Junior, GG Artioli. Genetics and sport performance-current challenges and directions to the future. *Rev Bras Educ Fis Esporte, (São Paulo)* 2014; 28 (1): 177-93.
62. Malila S, Yuktanandana P, Saowaprut S, Jiamjarasrangi W, Honsawek S. Association between matrix metalloproteinase-3 polymorphism and anterior cruciate ligament ruptures. *Genet Mol Res*. 2011; 10 (4): 4158-65.

63. Rehnitz C, Weber MA. Morphological and functional cartilage imaging. *Orthopade*. 2015; 44 (4): 317-33.
64. Guermazi A, Alizai H, Crema MD, Trattnig S, Regatte RR, Roemer FW. Compositional MRI techniques for evaluation of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (10): 1639-53.
65. Årøen A, Brøgger H, Røtterud JH, Sivertsen EA, Engebretsen L, Risberg MA. Evaluation of focal cartilage lesions of the knee using MRI T2 mapping and delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC). *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016; 17 (1): 73.
66. Guermazi A, Roemer FW, Alizai H, Winalski CS, Welsch G, Brittberg M et al. State of the Art: MR Imaging after Knee Cartilage Repair Surgery. *Radiology*. 2015; 277 (1): 23-43.
67. Houra K, Perovic D, Kvesic D, Rados I, Kovac D, Kapural L. Prve hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje križobolje i lumboishalgije minimalno invazivnim procedurama. *Liječnički vjesnik*. 2013; 135 (7-8): 187-95.
68. H.J. Meisel, V. Siodla, T. Ganey, Y. Minkus, W.C. Hutton, O. J. Alasevic. Clinical experience in cell-based therapeutics: disc chondrocyte transplantation: a treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Biomolecular Engineering*; 2007; 5-21.
69. Wang YT, Wu XT, Wang F. Regeneration potential and mechanism of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treating intervertebral disc degeneration. *J Orthop Sci*. 2010; 15: 707-19.
70. Hohaus C, Ganey TM, Minkus Y, Meisel HJ. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *Eur Spine J*. 2008; 17: 492-503.
71. Oehme D, Goldschlager T, Ghosh P, Rosenfeld JV, Jenkin G. Cell-Based Therapies Used to Treat Lumbar Degenerative Disc Disease: A Systematic Review of Animal Studies and Human Clinical Trials. *Stem Cells Int*. 2015.
72. Mochida J, Sakai D, Nakamura Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Kato S. Intervertebral disc repair with activated nucleus pulposus cell transplantation: a three-year, prospective clinical study of its safety. *Eur Cell Mater*. 2015; 29: 202-12.
73. Horgan RP, Kenny LC. SAC review "Omic" technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. In the obstetrician and gynecologist 2011; 13 (3): 189-95.
74. Bell JT, Loomis AK, Butcher LM, Gao F, Zhang B, Hyde CL et al. Differential methylation of the TRPA1 promoter in pain sensitivity. *Nature Communications*; 2014; 5 (2978): 1-11.
75. Peters MJ. et al. Genome-wide association study meta-analysis of chronic widespread pain: evidence for involvement of the 5p15.2 region. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 72: 427-36.
76. Kim H, Clark D, Dionne RA. Genetic contributions to clinical pain and analgesia: avoiding pitfalls in genetic research. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. 2009; 10: 663-93.
77. Williams FM et al. Novel genetic variants associated with lumbar disc degeneration in northern Europeans: a meta-analysis of 4600 subjects. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012; 72: 1141-8.
78. Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Moslavac S, Džidić I. Rehabilitacija bolesnika s ozljedom kralježničke moždine. *Med flumin* 2012; 48: 366-79.
79. Salewski R, Emrani H, Fehlings M. Neural stem / progenitor cells for spinal cord regeneration. In: Wislet-Gendebien S, ed. *Trends in cell signaling pathways in neuronal fate decision*. In Tech; 2013; 271-304.
80. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study*. *JAMA* 1997; 277: 1597-604.
81. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury - a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991; 324: 1829-38.
82. Fehlings MG. Summary statement: the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury. 2001; 26 (24): 55.
83. Hayes KC, Hull TC, Delaney GA, Potter PJ, Sequeira KA, Campbell K, Popovich PG. Elevated serum titers of proinflammatory cytokines and CNS autoantibodies in patients with chronic spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2002; 19 (6): 753-61.
84. Davies AL, Hayes KC, Dekaban GA. Clinical correlates of elevated serum concentrations of cytokines and autoantibodies in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007; 88 (11): 1384-93.

85. Bareyre FM, Schwab M. Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: insights from DNA microarrays. *Trends Neurosci* 2003; 26: 555-63.
86. Kruse F, Bosse F, Vogelaar CF, et al. Cortical gene expression in spinal cord injury and repair: insight into the functional complexity of the neural regeneration program. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4: 1-16.
87. Hesp ZC, Goldstein EZ, Miranda C, Kaspar BK, McTigue DM. Chronic Oligodendrogenesis and Remyelination after Spinal Cord Injury in Mice and Rats. *J Neurosci* 2015; 35 (3): 1274-90.
88. Arealis GI, Nikolaou VS. Bone printing: new frontiers in the treatment of bone defects. *Injury*. 2015; 46: 8.
89. Ivkovic AI, Marijanovic I, Hudetz D, Porter RM, Pecina M, Evans CH. Regenerative medicine and tissue engineering in orthopaedic surgery. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011.
90. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J; et al. (February 2008). "Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture". *Am J Sports Med* 2008; 36 (2): 235-46.
91. Roh YH, Kim W, Park KU, Oh JH. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone Joint Res*. 2016; 5: 2.
92. Gokcinar-Yagci B, Uckan-Cetinkaya D, Celebi-Saltik B. Pericytes: Properties, Functions and Applications in Tissue Engineering. *Stem Cell Rev and Rep* 2015; 11: 549-59.
93. Caplan IA and Hariri R. Body Management: mesenchymal Stem Cells Control the Internal Regenerator. *Stem Cells Translational Medicine* 2015; 4: 695-701.
94. Nordberg CR and Lobo GE. Our Fat Future: Translating Adipose Stem Cell Therapy. *Stem Cells Translational Medicine* 2015; 4: 974-9.
95. Ye K, Felinban R, Traianedes K et al. Chondrogenesis of infrapatellar fat pad derived adipose stem cells in 3 D printed chitosan scaffold. *PLoS One* 2014; 9: 99410.
96. Orekhov AN, Bobryshev YV, Chistiakov DA. The complexity of cell composition of the intima of large arteries: focus on pericytelike cells. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 438-51.
97. Bosetti M, Borrone A, Follenzi A, Messaggio F, Tremolada C, Cannas M. Human lipoaspirate as autologous injectable active scaffold for one-step repair of cartilage defects. *Cell Transplantation, The Regenerative Medicine Journal*. In press.
98. Striano DR, Chen H, Bilbool N, Azatullah K, Hialado J, Horan K. Non-Responsive Knee Pain with Osteoarthritis and Concurrent Meniscal Disease Treated With Autologous Micro-Fragmented Adipose Tissue Under Continuous Ultrasound Guidance. *CellR4* 2015; 3 (5): 1690.
99. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical Anaesthesia*. Copyright 2009.
100. Hadzic A: *Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. Copyright 2007.
101. Mudumbai SC, Kim TE, Howard SK, Workman JJ, Giori N, Woolson S, et al. Continuous adductor canal blocks are superior to continuous femoral nerve blocks in promoting early ambulation after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2013.
102. Bax MCO, Smythe DPL, Thomay AP. Health care for physically handicapped young adults. *BMJ* 1988; 296: 1153-5.
103. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane database Sys Rev*. 2015; 9: 1.
104. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, Stevens ML, Oliveira VC, Chapple M, et al. Prevention of Low Back pain: A Systemic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016; 1: 176 (2): 199-208.
105. World Health Organisation. *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva: WHO Press; 2010.
106. Booth FW, Laye MJ. The future: genes, physical activity and health. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010; 199 (4): 549-56.
107. Bouchard C, Blair SN, Church TS, et al. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PLoS One*. 2012; 7 (5).
108. Huffman KM, Slentz CA, Johnson JL, et al. Impact of hormone replacement therapy on exercise training-induced improvements in insulin action in sedentary overweight adults. *Metabolism*. 2008; 57 (7): 888-95.
109. Bouchard C, Leon AS, Rao DC, et al. The HERITAGE family study: aims, design, and measurement protocol. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27 (5): 721-9.

110. Thompson PD, Moyna N, seip R, et al. Functional polymorphisms associated with human muscle size and strenght. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36 (7): 1132-9.
111. Buford TW, Roberts MD, Church TS. Toward exercise as personalized medicine. *Sports Med.* 2014; 43 (3): 157-65.
112. Jain KK. Personalized neurology. http://www.medlink.com/article/personalized_neurology#S8, 16 Feb 2016.
113. David Della-Morte; Fiorella Guadagni; Raffaele Palmirotta; Gianluca Testa; Valeria Caso; Maurizio Paciaroni; Pasquale Abete; Patrizia Ferroni; Ralph L Sacco; Tatjana Rundek. 2012. Genetics of Ischemic Stroke, Stroke-related Risk Factors, Stroke Precursors and Treatments. *Pharmacogenomics.* 2012; 13 (5): 595-613.
114. Biffi A, et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2010; 68: 934-43.
115. McAlpine DE1, O’Kane DJ, Black JL, Mrazek DA. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82 (9): 1065-8.
116. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011; 476 (7359): 214-9.
117. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, Van Haren K, Baynes M, Ntranos A, Gocke A, Steinman L, Mowry EM, Calabresi PA. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology.* 2016; 86 (4): 382-90.
118. Bushnell SE, Zhao Z, Stebbins CC, et al. Serum IL-17F does not predict poor response to IM IFN- α in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2012; 79: 531-7.
119. Sheng WH, Sheng KT, Zhao YX, Li H, Zhou JL, Yao HY, Li XH. Identifying the biomarkers of multiple sclerosis based on non-coding RNA signature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (19): 3635-42.
120. Hegen H, Adrianto I, Lessard CJ, Millonig A, Bertolotto A, Comabella M, Giovannoni G, Guger M, Hoelzl M, Khalil M, Fazekas F, Killestein J, Lindberg RL, Malucchi S, Mehling M, Montalban X, Rudzki D, Schautzer F, Sellebjerg F, Sorensen PS, Deisenhammer F, Steinman L, Axtell RC. Cytokine profiles show heterogeneity of interferon- β response in multiple sclerosis patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016; 3 (2): 202.
121. Mills, S M; Mallmann, J; Santacruz, A M et al. Preclinical trials in autosomal dominant AD: implementation of the DIAN-TU trial. *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169: 737-43.
122. IGAP, Schellenberg GD. International Genomics of Alzheimer’s Disease Project (IGAP) genom wide association study. *Alzheimer’s and Dementia* 2012; 8 (4): 101.
123. Anderson P. APOE4 Linked to Parkinson’s Disease Dementia. *Medscape.* Nov 20, 2012.
124. Wick JY, Hutchinson K. Parkinson’s Disease: Deep Brain Stimulation Published Online: Monday, January 18, 2016. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2016/january2016/parkinsons-disease-deep-brain-stimulation/p-2>
125. Greenberg DA, Cayanis E, Strug L, Sudhir M, Durner M et al. Malic Enzyme 2 May Underlie Susceptibility to Adolescent-Onset Idiopathic Generalized Epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2005; 76 (1): 139-46.
126. de la Iglesia N, Konopka G, Puram SV, Chan JA, Bachoo RM, You MJ, Levy DE, Depinho RA, Bonni A. Identification of a PTEN-regulated STAT3 brain tumor suppressor pathway. *Genes Dev.* 2008; 22 (4): 449-62.
127. Park SG, Min JY, Chung C, Hsieh A, Jung G. Tumor suppressor protein p53 induces degradation of the oncogenic protein HBx. *Cancer Lett.* 2009; 282 (2): 229-37.
128. Kumar P, Naumann U, Aigner L, Wischhusen J, Beier CP, Beier D. Impaired TGF- β induced growth inhibition contributes to the increased proliferation rate of neural stem cells harboring mutant p53. *Am J Cancer Res.* 2015; 5 (11): 3436-45.
129. Broniscer A, Chamdine O, Hwang S, Lin T, Pounds S, Onar-Thomas A, Shurtleff S, Allen S, Gajjar A, Northcott P, Orr BA. Gliomatosis cerebri in children shares molecular characteristics with other pediatric gliomas. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (2): 299-307.
130. Sahn F, Jakobiec FA, Meyer J, Schrimpf D, Eberhart CG, Hovestadt V, Capper D, Lambo S, Ryzhova M, Schüller U, Zheludkova O, Kumirova E, Lichter P, von Deimling A, Jones DT, Pfister SM, Kool M, Korshunov A. Somatic mutations of DICER1 and KMT2D are frequent in intraocular medulloepitheliomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016.

131. Rudick RA. The elusive biomarker for personalized medicine in multiple sclerosis: the search continues. *Neurology* 2012; 79: 498-9.
132. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, Bernstein M, Kadota R, Fort D, Friedman H, Harris

MB, Tedeschi-Blok N, Mazewski C, Sato J, Reaman GH. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2007; 110 (7): 1542-50.

Summary

PERSONALISED MEDICINE IN MODERN RADIOLOGY, NEUROLOGY, NEUROSURGERY, ORTHOPAEDICS, ANAESTHESIOLOGY, PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION AND PAEDIATRICS: MODEL OF ST. CATHERINE'S HOSPITAL

K. Houra, D. Perović, D. Hudetz, A. Radić, E. Rod, I. Borić, R. Prpić Vučković, I. Skok, D. Granec, I. Mikula, A. Skelin, G. Lauc, V. Škaro, D. Primorac

Aim: With this comprehensive review paper authors wanted to present the applicability of personalized medicine as a key determinant of everyday clinical practice at St. Catherine Specialty Hospital, the regional center of excellence and a leader in the implementation of innovative diagnostic methods and personalized treatment strategies.

Methods: By providing an insight into specific clinical examples, together with citation of relevant articles from a recent medical literature, our medical team composed of radiologists, neurologist, neurosurgeon and spinal surgeon, orthopedic surgeons, physiatrist, anesthesiologist, molecular biologist, medical biochemists, and pediatricians have shown the fundamental principles of personalized medicine enforced in their everyday clinical practice.

Conclusions: The principles of personalized medicine determine the key for developing innovative diagnostic and therapeutic strategies. Furthermore, authors strongly believe that cell therapy, stem cell treatments, stem cell reprogramming, tissue engineering, and gene therapy will become dominant methods for treating diseases currently untreatable with standard clinical protocols.

Descriptors: CARTILAGE, SPINAL CORD, MAGNETIC RESONANCE IMAGING, INTERVERTEBRAL DISC, NEUROLOGY, PAIN OMICS, PERSONALIZED MEDICINE, PLASMA ENRICHED PLATELETS THERAPY, REGIONAL ANESTHESIA, REHABILITATION