

# Medycyna precyzyjna

Wykład inauguracyjny prof. Anny Dominiczak wygłoszony 7 października 2016 r. podczas inauguracji roku akademickiego w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym



W 1903 r. sir Wiliam Osler stwierdził, że *dobry lekarz leczy chorobę, świetny leczy pacjenta, który na nią choruje*. Słowa te brzmią prawdziwie w 2016 r., kiedy to obserwujemy nadejście ery medycyny określanej jako precyzyjna lub stratyfikowana. Medycyna precyzyjna lub stratyfikowana (terminy te będą używane zamiennie) oparta jest na identyfikacji podgrup pacjentów z odmiennymi mechanizmami leżącymi u podstaw wybranej choroby czy odpowiedziami na leczenie. Pozwala to na określenie i rozwój strategii leczenia skutecznych dla poszczególnych grup pacjentów. Celem medycyny precyzyjnej jest zatem zapewnienie właściwemu pacjentowi właściwego leczenia we właściwym czasie. Powyższa definicja z grubsza odpowiada tej zaproponowanej przez UK Medical Research Council (<http://www.mrc.ac.uk/research/initiatives/stratified-medicine>). Podsumowując, medycyna precyzyjna ma pozwolić, przed przepisaniem określonego leczenia, na odróżnienie pacjentów, którzy nie odpowiedzą na leczenie lub zaprezentują działania toksyczne od osób, które odpowiedzą na leczenie, i u których nie wystąpią działania toksyczne. Takie podejście z dużym powodzeniem stosowane jest w onkologii, z licznymi przykładami skutecznego wykorzystania medycyny precyzyjnej w leczeniu chociażby raka piersi, prostaty, jajnika, jelita grubego czy trzustki<sup>1-6</sup>. W tym zakresie, medycyna sercowo-naczyniowa, a w szczególności hipertensjologia pozostaje w tyle. Istnieją nieliczne przykłady rzadkich zespołów monogenowych, w których pojedyncza mutacja genu wyjaśnia całą patofizjologię wczesnego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego, jak również precyzyjnie określa, na podstawie farmakogenetyki, najbardziej skuteczne metody leczenia<sup>7,8</sup>. Do zespołów tych zalicza się między innymi: hiperaldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami (GRA – Glucocorticoid Remediabable Aldosteronism), zespół Liddle'a czy pseudohiperaldosteronizm typu II. W tych przypadkach stosowanie glikokortykosteroidów, amiloridu i diuretyków tiazydowych, jest idealnym przykładem wykorzystania farmakogenomiki w leczeniu pacjentów, w oparciu o dokładne zrozumienie genetycznej patofizjologii każdego z tych zespołów<sup>7,8</sup>.

Zdecydowanie trudniej zastosować jest zasady medycyny precyzyjnej do dużo częściej występującego nadciśnienia tętniczego pierwotnego, gdzie obowiązująca zasada przepisywania tych samych lub zbliżonych leków wszystkim pacjentom wydaje się niewystarczająca. Metodologią, która przyniosła znaczny postęp w poznaniu podłoża genetycznego nadciśnienia, są badania GWAS (*genome wide association study*, badania asocjacyjne genomu). W klasycznym badaniu GWAS tysiące pacjentów i osób z grupy kontrolnej

włączanych jest do trzyletowego badania.

Dane uzyskane na pierwszym etapie od populacji badanej są powielane i walidowane w oddzielnych badaniach dużych grup osób zarówno zdrowych, jak i chorych. Badanie GWAS polega na genotypowaniu 500 000-2 500 000 markerów, określanych jako polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP – *single nucleotide polymorphisms*), równomiernie rozmieszczonych w genomie. „Trafienia” prezentowane są w formie diagramu Manhattan z wartościami  $p < 10^{-8}$  lub mniej, które zazwyczaj uznawane są za istotne w zakresie badań ludzkiego genomu.

Dotychczas opublikowano wyniki kilku badań opartych na analizie GWAS oraz ich meta-analiz<sup>9-13</sup>. Pierwsza analiza GWAS w nadciśnieniu, prowadzona w ramach Wellcome Trust Case-Control Consortium, nie przyniosła spodziewanych rezultatów. Prawdopodobną przyczyną niepowodzenia było zakwalifikowanie osób z nadciśnieniem tętniczym do grupy kontrolnej. Negatywny wpływ na uzyskane wyniki miały również: niska moc badania oraz stosunkowo niewielka liczba (500,000) badanych wariantów polimorficznych<sup>9</sup>. Pierwsza udana metaanaliza GWAS obejmowała ponad 200 000 osób i wskazała na 29 regionów genomu związanych z sub-fenotypami nadciśnienia tętniczego i nadciśnieniem jako wartością binarną<sup>12</sup>. Wpływ/znaczenie każdego pojedynczego SNP wynosił średnio 1 mmHg dla ciśnienia skurczowego i 0,5 mmHg dla rozkurczowego<sup>12</sup>. Ważony genetyczny wskaźnik ryzyka (GRS) wyliczony dla wszystkich 29 SNP wykazał ich znaczący związek z chorobą wieńcową, przerostem lewej komory oraz udarem. Jednocześnie nie stwierdzono istotnego związku badanych wariantów genetycznych z markerami funkcji nerek<sup>12</sup>.

Warto pamiętać, że jakość i zakres fenotypowania w dużych, wielośrodkowych badaniach klinicznych nie są doskonałe, będąc ograniczone do kilku pomiarów ciśnienia i parametrów fenotypowych<sup>14</sup>. Możliwe, iż brak bardziej zaawansowanych, trudniejszych w ocenie biomarkerów nerkowych jest odpowiedzialny za niedoszacowanie wskaźników ryzyka związanego z funkcją nerek.

Kolejne interesujące dane o potencjalnym znaczeniu klinicznym zostały uzyskane dzięki jeszcze większym, niedawno opublikowanym metaanalizom<sup>15-17</sup>. W jednym z badań, Surendran i współautorzy<sup>15</sup>, analizując genotypy blisko 350 000 osób opisali 30 nowych *loci* związanych z wartością ciśnienia tętniczego oraz ryzykiem występowania nadciśnienia tętniczego. Analizy te, umożliwiając dalszy wgląd w patofizjologię nadciśnienia tętniczego, wskazują na nowe

możliwości wykorzystania medycyny precyzyjnej oraz potencjalne cele dla leków<sup>15</sup>. Druga analiza, badanie asocjacyjne przeprowadzone przez Ehret'a i współautorzy<sup>16</sup> u 340 000 osób pozwoliło na identyfikację aż 66 *loci*, w tym 17 nowych, zaangażowanych w regulację ciśnienia tętniczego. Wskaźnik ryzyka określony na podstawie analizy sześćdziesięciu sześciu SNP był porównywalny dla grupy blisko 65 000 osób pochodzenia pozaeuropejskiego<sup>16</sup>. Zgodnie z wynikami poprzednich badań, genetyczny wskaźnik ryzyka 66 wspomnianych SNP był również istotnie związany z występowaniem różnych powikłań narządowych, z niewielkim tylko wpływem na powikłania nerkowe<sup>16</sup>. W trzecim badaniu przeprowadzonym przez Liu i współautorów, zidentyfikowano 31 nowych *loci*, które uzupełniają listę wariantów genetycznych związanych z zaburzeniami kardiometabolicznymi. Dodatkowo potwierdzono związek 39 wcześniej opisanych *loci* z wartościami ciśnienia tętniczego. Przedstawione powyżej analizy zwiększyły liczbę znanych *loci* związanych z regulacją wartości ciśnienia tętniczego do 120 mmHg, co tłumaczy 3.5% zmienności tej cechy<sup>17</sup>.

Jednocześnie opublikowano wyniki badań funkcjonalnych o potencjalnym znaczeniu klinicznym. Badania te prowadzono na mniejszych, lecz doskonale wyselekcjonowanych i scharakteryzowanych klinicznie grupach. Doskonałym przykładem takiego badania jest analiza GWAS przeprowadzona w grupie osób ze skrajnymi wartościami ciśnienia tętniczego. Badanie to pozwoliło na identyfikację wariantów genetycznych genu uromoduliny (*UMOD*) odpowiedzialnych za nadciśnienie tętnicze<sup>18</sup>. Cechą szczególną tego badania był wybór 2000 osób określonych jako superkontrola. Były to osoby z ciśnieniem tętniczym poniżej 120/80 mmHg, u których w czasie 10-letniej obserwacji nie wystąpiły żadne incydenty sercowo-naczyniowe<sup>19</sup>. Selektywna ekspresja genu uromoduliny ma miejsce w części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego, części nefronu odpowiedzialnej za 25% reabsorpcji sodu w nerkach<sup>8,18,20,21</sup>. Eksperymenty z wykorzystaniem myszy *knock-out* wykazały nie tylko istotną różnicę wartości ciśnienia pomiędzy myszami *Umod* +/+ a *Umod* -/-, lecz także wykazały, że u myszy pozbawionych genu *Umod* nie występuje wzrost ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na wlew 2% NaCl<sup>21</sup>.

Trudu i współautorzy<sup>22</sup> przeprowadzili eksperymenty, które wykazały, że polimorfizm genu *UMOD* związany jest z różnymi reakcjami ciśnienia tętniczego na podanie diuretyków pętlowych (wybiórczo blokujących główny kanał sodowy w części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego, NKCC2) u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym<sup>22</sup>.

Najważniejszym wyzwaniem jest identyfikacja często występujących wariantów genetycznych, wykazanie mechanizmów ich działania oraz zastosowanie kliniczne. Nowością wynikającą z badań Padmanabhana i współautorów<sup>18, 20, 21</sup> oraz Trudu i współautorów<sup>22</sup> jest możliwość podziału pacjentów z nadciśnieniem na dwie grupy w zależności od występowania genotypu *UMOD* rs13333226. Wśród pacjentów high-*UMOD* (genotyp AA) obserwuje się wysokie wydalanie *UMOD*, większą sódowrażliwość, nadciśnienie

tętnicze, prawidłowy eGFR oraz większą odpowiedź ciśnienia tętniczego na diuretyki pętlowe. Pacjenci low-*UMOD* mają niższe wydalanie *UMOD*, sódoooporność, zwiększone eGFR, zwiększoną reabsorpcję sodu w kanalikule bliższym (prawdopodobnie związaną z wyższym eGFR) oraz słabą odpowiedź ciśnienia tętniczego na diuretyki pętlowe oraz niższą aktywność NKCC2<sup>6</sup>. Grupy te stanowią doskonały model medycyny precyzyjnej w nadciśnieniu tętniczym. Zwiększona objętość naczyniowa jest jedną z przyczyn źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego, jednak diuretyki pętlowe, najbardziej skuteczne z leków moczopędnych, stosowane są bardzo rzadko u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez obrzęków, niewydolności serca czy przewlekłej choroby nerek. Badanie prospektywne, w którym na podstawie oznaczonego genotypu u chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym stosowany będzie długodziałający diuretyk pętlowy, torasemid, może potwierdzić lub obalić hipotezę o wysokiej skuteczności diuretyków pętlowych u pacjentów z genotypem AA high-*UMOD*. Jednocześnie potwierdzi ono, iż zależność *UMOD*-NKCC2 jest jednym z mechanizmów sódowrażliwości. Opisane badanie kliniczne medycyny precyzyjnej otrzymało w ostatnim czasie finansowanie z British Heart Foundation (CS.16/1/31878).

Pozostałe obszary badań klinicznych i przedklinicznych dotyczą pepsyny, nowo odkrytej proteazy odszczepiającej *UMOD* od jej kotwicy GPU, nowych transporterów mogących wpływać na funkcję NKCC2 – ROMK, ATPaza Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> czy kanały chlorkowe; kanalikowo-kłębuszkowych mechanizmów regulacyjnych czy innych białek<sup>23,24</sup>. Niezależnie od toczących się badań należy zastrzec, iż poza dostarczeniem argumentów dla medycyny stratyfikowanej, niezwykle ważne jest wykazanie opłacalności kosztowej i poprawy opieki dzięki zastosowaniu medycyny precyzyjnej.

Dzau i współautorzy<sup>25</sup> analizowali dane z Health Economics Medical Innovation Simulation, modelu symulującego interwencje medyczne, w celu oceny korzyści i kosztów innowacji wprowadzonych w medycynie stratyfikowanej mających na celu poprawę identyfikacji i skuteczności badań przesiewowych pacjentów wysokiego ryzyka, bez objawów klinicznych. Grupa ta wyliczyła korzyści zdrowotne na podstawie analizy wyliczonej wartości zdrowia (wyrażonej jako QALY's – Quality Adjusted Life Years). Zasada QALY stosowana jest z powodzeniem w modelowaniu ekonomicznym ochrony zdrowia jako metoda pomiaru wpływu<sup>7</sup> choroby na jakość oraz długość życia.

Zgodnie z modelem na przestrzeni blisko 50 lat, nawet 10% ograniczenie jednej z sześciu chorób – nowotwory, cukrzyca, choroby serca, udar, choroby płuc oraz nadciśnienie tętnicze, mogłoby zmniejszyć wydatki od 33 do 114 miliardów dolarów, w postaci dłuższego i zdrowszego życia. Nadciśnienie tętnicze i choroby serca przedstawiają sobą najwyższe wartości, głównie z powodu ich dużego rozpowszechnienia. Z wyników modelowania przedstawionych przez Dzau i współautorów jasno wynika, że wraz z 10% obniżeniem częstości zachorowania na nadciśnienie tętnicze, wartość zdrowia zyskanego jest identyczna jak przy podobnej redukcji częstości występowania nowotworów złośli-

wych<sup>25</sup>. Jeszcze bardziej uderzające są dane uzyskane w wyniku modelowania 50% redukcji częstości występowania choroby, gdzie wartość zdrowia zyskanego dla nadciśnienia jest prawie dwukrotnie wyższa niż dla tej samej redukcji występowania nowotworów złośliwych<sup>25</sup>. Są to niewątpliwie niezwykle ważne rozważania dla osób decydujących o funkcjonowaniu systemów zdrowotnych na świecie.

Wierzymy, że medycyna precyzyjna będzie stałym elementem badań poświęconych chorobom sercowo-naczyniowym, a w szczególności w nadciśnieniu tętniczym. Będzie wymagało to ścisłej współpracy pomiędzy krajowymi i międzynarodowymi centrami akademickimi, systemami opieki zdrowotnej oraz przemysłem. Jednym z doskonałych przykładów wysiłku podjętego w skali kraju jest Scottish Ecosystem for Precision Medicine ([http://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-globalhealth-innovation/Precision\\_Medicine\\_Report.pdf](http://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-globalhealth-innovation/Precision_Medicine_Report.pdf)). Wykorzystując doskonałe rejestry zdrowotne prowadzone w całej Szkocji, ścisłą współpracę czterech ośrodków akademickich oraz systemu opieki zdrowotnej National Health Service (NHS), jesteśmy w stanie stworzyć system opieki nad wieloma chorobami przewlekłymi i nowotworami z wykorzystaniem metod medycyny precyzyjnej. Inne przykłady prób wprowadzania medycyny precyzyjnej do praktyki klinicznej stanowią UK Catapult for Precision Medicine (<http://pm.catapult.org.uk>) oraz inicjatywa prezydenta Obamy – Precision Medicine w Stanach Zjednoczonych<sup>26</sup>.

Podsumowując, nadszedł czas aby badacze zajmujący się nadciśnieniem tętniczym rozwijali narzędzia medycyny precyzyjnej możliwe do wykorzystania w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Narzędzia te, przynajmniej początkowo, opierać będą się głównie na badaniach z wykorzystaniem genomiki. Pojawia się jednak coraz więcej możliwości wykorzystania innych „omnik”, takich jak transkryptomika, proteomika czy metabolomika. Wyniki tych badań wykorzystane łącznie z danymi uzyskanymi z sekwencjonowania ludzkiego genomu pozwolą na ocenę ryzyka, wczesne rozpoznanie oraz precyzyjną prewencję nadciśnienia tętniczego i jego powikłań.

## Piśmiennictwo

1. Harris MH, DuBois SG, Glade Bender JL, Kim A, Crompton BD, Parker E et al. Multicenter Feasibility Study of Tumor Molecular Profiling to Inform Therapeutic Decisions in Advanced Pediatric Solid Tumors: The Individualized Cancer Therapy (iCat) Study. *JAMA Oncol.* 2016;doi:10.1001/jamaoncol.2015.5689.
2. Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT, Sood AK. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:239-245.
3. Seufferlein T, Mayerle J. Pancreatic cancer in 2015: Precision medicine in pancreatic cancer—fact or fiction? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:74-75.
4. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. *Cancer.* 2015;121:3577-3590.
5. Beltran H, Eng K, Mosquera JM, Sigaras A, Romanel A, Rennert H et al. Whole-Exome Sequencing of Metastatic Cancer and Biomarkers of Treatment Response. *JAMA Oncol.* 2015;1:466-474.
6. Fillmore CM, Xu C, Desai PT, Berry JM, Rowbotham SP, Lin YJ et al. EZH2 inhibition sensitizes BRG1 and EGFR mutant lung tumours to Topolli inhibitors. *Nature.* 2015;520:239-242.
7. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell.* 2001;104:545-556.
8. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res.* 2015;116:937-959.

9. WTCCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447:661-678.

10. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41:666-676.

11. Levy D, Ehret GB, Rice K et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2009;41:677-687.

12. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478:103-109.

13. Havulinna AS, Kettunen J, Ukkola O, Osmond C, Eriksson JG, Kesaniemi YA, Jula A, Peltonen L, Kontula K, Salomaa V, Newton-Cheh C. A blood pressure genetic risk score is a significant predictor of incident cardiovascular events in 32,669 individuals. *Hypertension.* 2013;61:987-994.

14. Fox CS, Hall JL, Arnett DK et al. Future translational applications from the contemporary genomics era: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:1715-1736.

15. Surendran P, Drenos F, Young R et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2016;48:1151-1161.

16. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet.* 2016;48:1171-1184.

17. Liu C, Kraja AT, Smith JA et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet.* 2016;48:1162-1170.

18. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet.* 2010;6:e1001177.

19. Berglund G, Elmstahl S, Janzon L, Larsson SA. The Malmö Diet and Cancer Study. Design and feasibility. *J Intern Med.* 1993;233:45-51.

20. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR, Graham D, McBride M, Dominiczak AF. Uromodulin, an emerging novel pathway for blood pressure regulation and hypertension. *Hypertension.* 2014;64:918-923.

21. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, Kumar S, Bates JM, Raffi HS, Welsh P, Beattie W, Hao S, Leh S, Hultstrom M, Ferreri NR, Dominiczak AF, Graham D, McBride MW. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension.* 2014;63:551-558.

22. Trudu M, Janas S, Lanzani C et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med.* 2013;19:1655-1660.

23. Brunati M, Perucca S, Han L et al. The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of Zona Pellucida domain protein uromodulin. *Elife.* 2015;4:e08887.

24. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem.* 2011;286:2224-2235.

25. Dzau VJ, Ginsburg GS, Van NK, Agus D, Goldman D. Aligning incentives to fulfil the promise of personalised medicine. *Lancet.* 2015;385:2118-2119.

26. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372:793-795.

Anna Dominiczak, Christian Delles i Sandosh Padmanabhan,  
za zgodą American Heart Association

Tłumaczenie artykułu *Genomics and precision medicine for clinicians and scientists in hypertension*.

Artykuł ukazał się w czasopiśmie *Hypertension*.

All rights reserved. © 2014 American Heart Association, Inc.

Lippincott Williams & Wilkins, a business of Wolters Kluwer Health/the American Heart Association and its affiliates take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.