

Személyre Szabott Orvoslás

Prevenációs Modul

Dr. Molnár Mária Judit

2011. november 15.

Ősi útmutatás

„It's far more important to know what person the disease has than what disease the person has.”

Hippokratész (kb. i.e. 400)

Sokkal fontosabb ismerni, hogy a betegség milyen embert érint, mint hogy az embernek milyen betegsége van.

A probléma...



Sir William Osler
(1849-1919)

Az orvosi gyakorlat 1892-ben

“Ha nem lenne az egyének közti hatalmas variabilitás, akkor az orvoslást pusztán tudománynak tekinthetnénk és nem művészetnek.”

A XX. század orvoslása

- Egy mindenkinek
- A célpont a **betegség**
- Bizonyítékokon alapuló orvoslás / bizonyítékokon alapuló gyógyszerhasználat („evidenced based medicine”)
- A különbözőség kezelése statisztikai megközelítésből

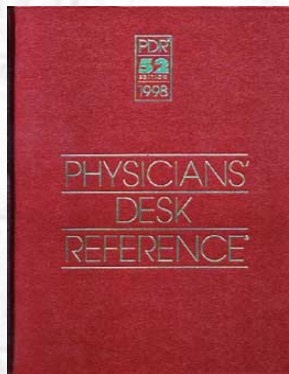


A hagyományos gyógyítás paradigmája



Próbálgatások / trial and error

Tünetek
Diagnózis
Kezelés
Dozírozás



Nem specifikus
Széleskörű
Nem szelektív
Uniformizált

Fenotípus



A gyógyszerek törzskönyvezése randomizált klinikai vizsgálatok (RCT) kísérleti eredményeiből származó hatásossági adatokon alapul

Az eredmény 2011-ben

- A legtöbb gyógyszer a kezelt betegek 60%-ában nem vagy csak korlátozottan hatásos
- A nemkívánatos gyógyszer reakció a felelős évente
 - 100,000 beteg haláláért
 - 2 millió ember kórházi gondozásáért
 - 100 milliárd dollár egészségügyi kiadásért az USA-ban
 - az esetek 50%-a genetikai faktoral függ össze

Az egészségügyi szektor kihívásai 2011

- ↑ Egészségügyi kiadások
- ↑ Fogasztás
- ↓ Placebo kontroll
- ↓ Orvosi kontroll
- ↓ „Blockbuster” modell
- ↑ Fejlesztési költségek
- ↑ HTA & EBM nyomás
- ↑ Kockázatmegosztás
- ↑ Relatív hatásosság
- ↑ Finanszírozó ellenőrzése

→ Személyre Szabott Orvoslás ?

Paradigma váltás – Personalizált Medicina

The use of genetic susceptibility or pharmacogenetic testing to tailor an individual's preventive care or drug therapy

(www.nature.com glossary 2011)

Itt az idő, hogy a klinikai szükségletekre is fókuszáljunk!

“Bench to Bedside”  “Bedside to Bench to Bedside”

Bár a genetika meghatározhatja egy egyén potenciális biológiai és élettani válaszát, elengedhetetlen az élete során őt ért környezeti hatások és az életmód figyelembevétele, ami befolyásolhatja a genetikai tényezőket

A ma klinikumának a legnagyobb gyengesége a pontos diagnózis hiánya és a betegség stádiumának pontatlan meghatározása. Ezek közvetlen hatással vannak a prognózisra, a terápiás döntésekre, és a beteg válaszára.

A Modul Témavezetői



**Gyógyszerhatástani
Intézet**



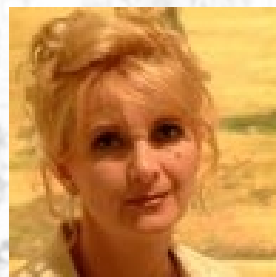
**Genetikai, Sejt-
Immunbiológiai Intézet**



**I. Gyermek Klinika
CellScreen**



Kardiológiai Központ



Molekuláris Neurológiai Központ



Neurológiai Klinika

Phenotypizálás

- Budakalász Epidemiológiai Vizsgálat
- Budapest VIII--XII. Kerület Projekt
- NEPSYBANK (neurológiai és pszichiátriai betegségek)
- OBEKON – Obesitas Biobank
- SCHIZOBANK – Schizophrenia Biobank
- **Semmelweis Egyetem Biobank Hálózat - 2011**

Budakalászi Epidemiológiai Vizsgálat

**412 lakos vett részt szűrésen
(160 férfi, 252 nő, 57.7+/-14.5 év)**

- cardiovascularis fókusz
- reprezentatív mintavétel
- egy adott város lakosságának felmérése
 - Budakalász - kb. 8000 lakos
- prospektív (2011.04.15-től)
- longitudinális
 - 3 évente ismétlődő felmérések
- populációs kérdőíves vizsgálat
- eszközös orvosi vizsgálat

www.budakalasz-vizsgalat.hu

BUDAKALÁSZ EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLAT

Cél

Szív- és érbetegségeket megelőző szemlélet erősítése

Módszerek

- hosszú távú utánkövetéses vizsgálat
- kérdőíves egészségfelmérés
- egyéni orvosi kivizsgálás

Támogatók

- non-profit szervezetek
- önkormányzat
- szakmai pályázatok
- elkötelezett vállalkozások



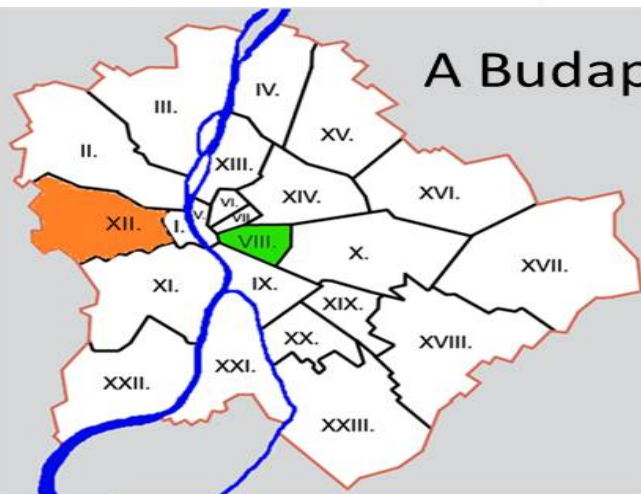
Semmelweis Egyetem
KARDIOLÓGIAI
KÖZPONT



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszachenyiterv.gov.hu
06 40 638 638

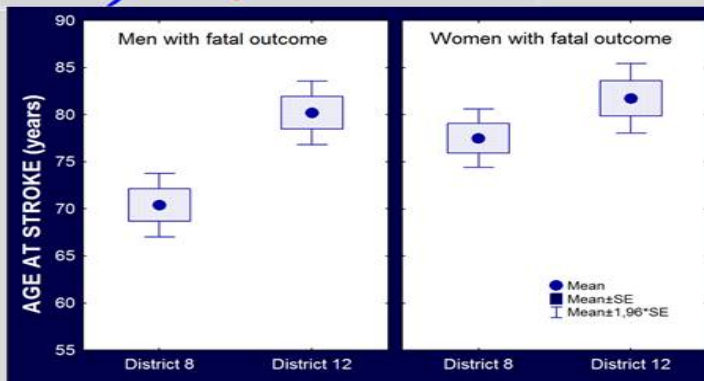
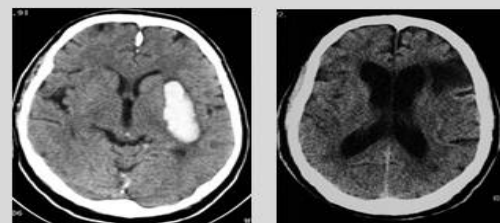


Környezeti tényezők hatása: Budapest VIII.-XII. Kerület Projekt



A Budapest VIII-XII. Kerület Projekt:

A stroke a VIII. kerületben fiatalabb életkorban jelentkezik, és a férfiak 10 évvel fiatalabban halnak meg ebben a betegségben. Az alacsony életszínvonal stroke rizikófaktor?



J Neurol 2011;258(Suppl 1):S171
Eur J Neurol 2011;18(Suppl 2):543.
Cerebrovasc Dis 2011;31(Suppl 2)
Eur J Neurol 2011;18(Suppl 2):547
Vasc Neurol 2011;3(1. suppl):28.
Vasc Neurol 2011;3(1. suppl):30.
Vasc Neurol 2011;3(1. suppl):69.

NEPSYBANK



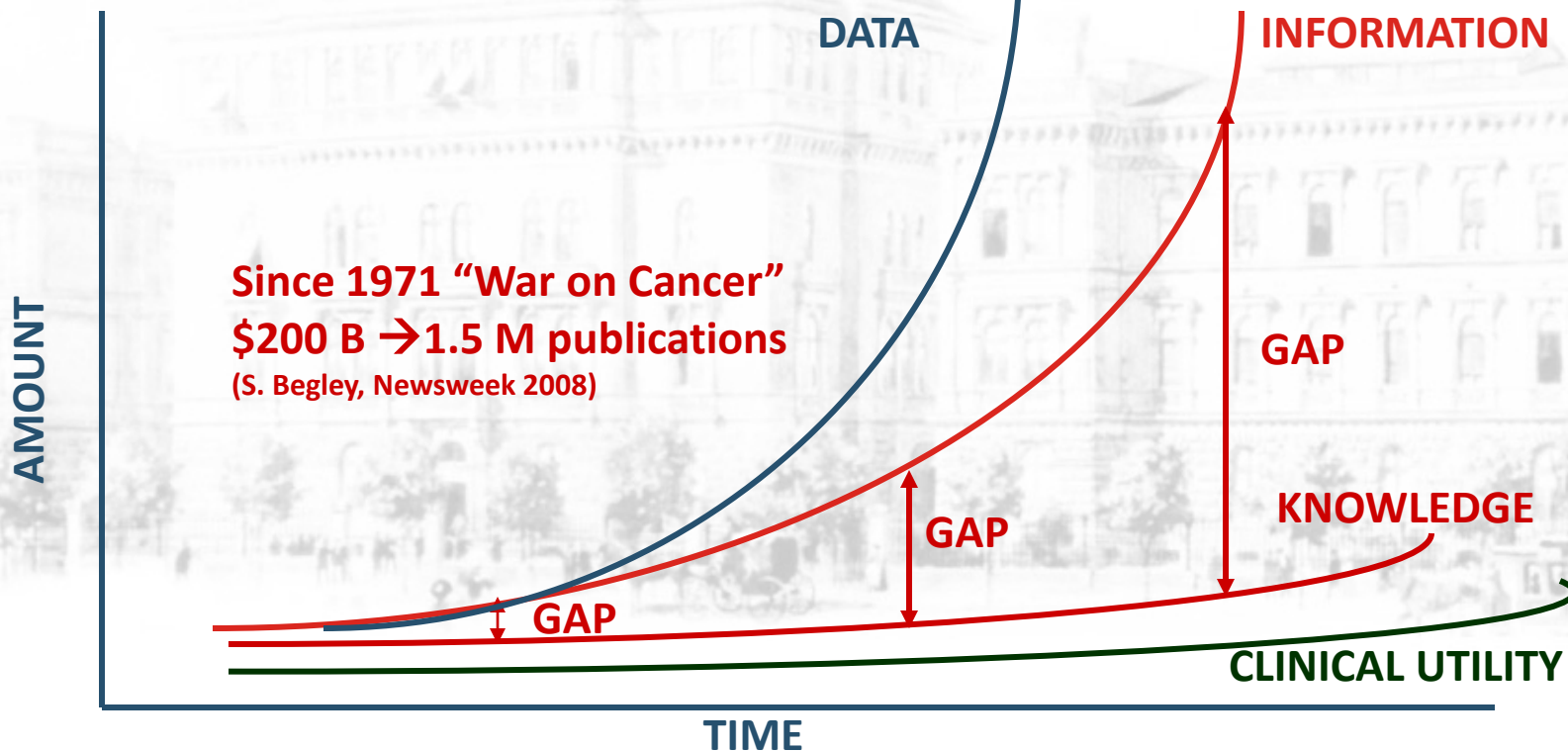
- Neurodegeneratív betegségek
 - Fiatalkori Parkinson kór
 - Fiatalkori Alzheimer kór
 - Huntington kór
 - Örökletes ataxiák
 - Mitochondriális betegségek
 - Fragilis X Tremor Ataxia Syndroma
- Neurodevelopmentális zavarok
- Neuromuscularis betegségek
- Sclerosis multiplex
- Migrain
- Stroke

Édesanyja egészségi állapota:	<input type="radio"/> Egészséges <input type="radio"/> Elhunytévesen <input type="radio"/> Ha elhunyt, a halál oka:..... <input type="radio"/> Korábban/jelenleg valamilyen betegségben szenved/-ett:
Édesapja egészségi állapota:	<input type="radio"/> Egészséges <input type="radio"/> Elhunytévesen <input type="radio"/> Ha elhunyt, a halál oka:..... <input type="radio"/> Korábban/jelenleg valamilyen betegségben szenved/-ett:
Testvérei(ha van) egészségi állapota:	<input type="radio"/> Egészségesek <input type="radio"/>testvérem valamilyen betegségben szenved:
Korábban szedett gyógyszereim: (gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítményeket, hashajtót, fogamzásgátlót is beleértve)	
Szed-e rendszeresen folsavat vagy B12-vitamint:	<input type="radio"/> Igen <input type="radio"/> Nem
Táplálkozás:	<input type="radio"/> Vegetáriánus vagyok: o igen o nem <input type="radio"/> Milyen gyakran étkezik gyorséttermekben: <input type="radio"/> soha/évente párszor o havonta <input type="radio"/> o hetente o hetente többször <input type="radio"/> Milyen gyakran fogyaszt friss zöldséget/gyümölcsöt: <input type="radio"/> soha/évente párszor o havonta <input type="radio"/> o hetente o hetente többször <input type="radio"/> Milyen gyakran fogyaszt húsételeket: <input type="radio"/> soha/évente párszor o havonta <input type="radio"/> o hetente o hetente többször <input type="radio"/> Milyen gyakran fogyaszt tejtermékeket(tej, sajt joghurt, kefir): <input type="radio"/> soha/évente párszor o havonta <input type="radio"/> o hetente o hetente többször <input type="radio"/> Milyen gyakran fogyaszt édességeket: <input type="radio"/> soha/évente párszor o havonta <input type="radio"/> o hetente o hetente többször <input type="radio"/> Milyen gyakran fogyaszt zsírosnak számító ételeket: <input type="radio"/> soha/évente párszor o havonta <input type="radio"/> o hetente o hetente többször <input type="radio"/> Fogyaszt-e valamilyen táplálékkiegészítőt (vitamin, fehérje stb.): nem igen:.....
Milyen vizet fogyaszt:	<input type="radio"/> Vezetékes ivóvíz <input type="radio"/> Ásványvíz <input type="radio"/> Kútvíz

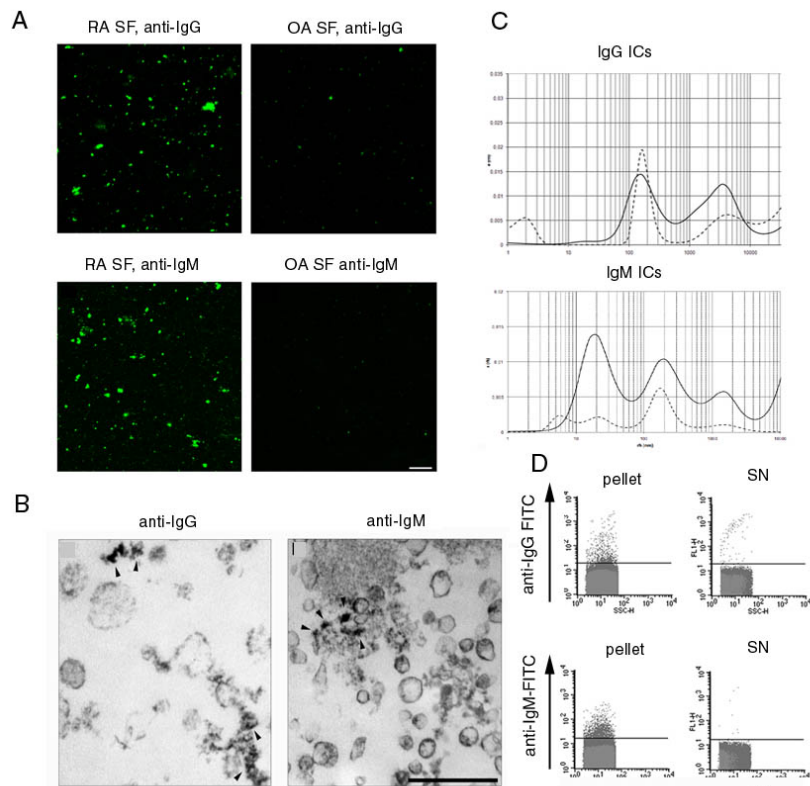
Korreláció vs Kauzalitás: Gap Elemzés

Korreláció: statisztikai viszony

Kauzalitás: az ok és hatás közötti kapcsolat elemzése



Metodikai korlátok



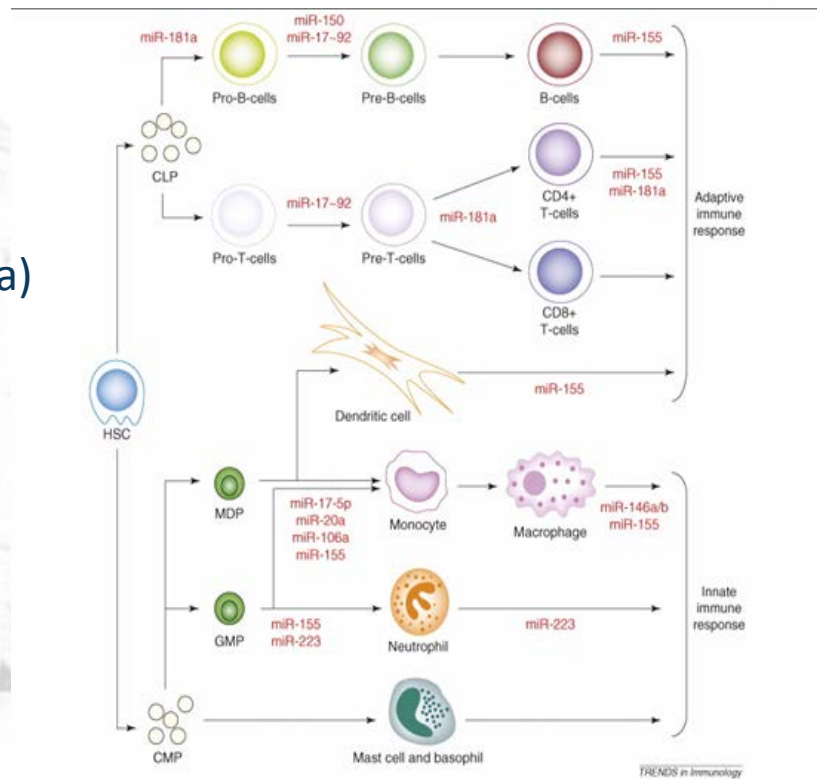
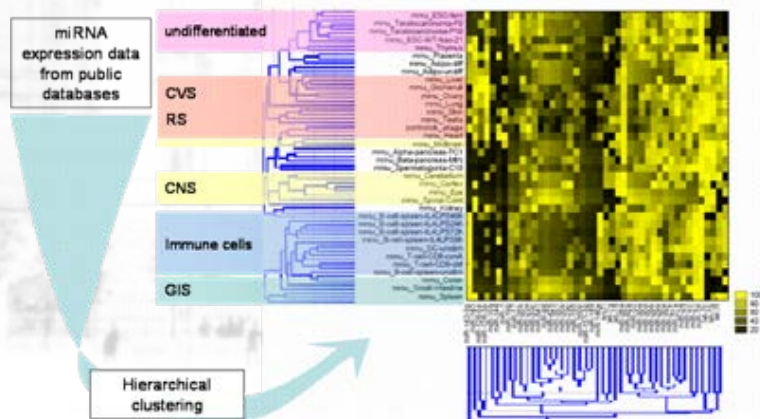
Microvesiculum (MV) kutatás
(MV: a sejtek közötti kommunikáció új formája)

A serumban lévő fehérje aggregátumok mérettartománya és fényszórása hasonló a cytofluorimetria során, mint a MV-nak.

György et al: Blood. 2011, 117, 39-48

Új ismeretek – új szabályozási lehetőségek (miRNS)

Egy anti-IgE-vel indukált növekedési faktor gátlási mechanizmusát tárták fel hízósejtekben.
Az aktivált hízósejtben expresszálódó miRNS targetjét keresve azonosították és validálták a megfelelő mRNS-t (a hízósejt növekedési faktora)



Molnár V et al.: Cell Mol Life Sci. 2011 Aug

miRNAs in differentiation and maturation of immune cells

Diagnosztikai korlátok

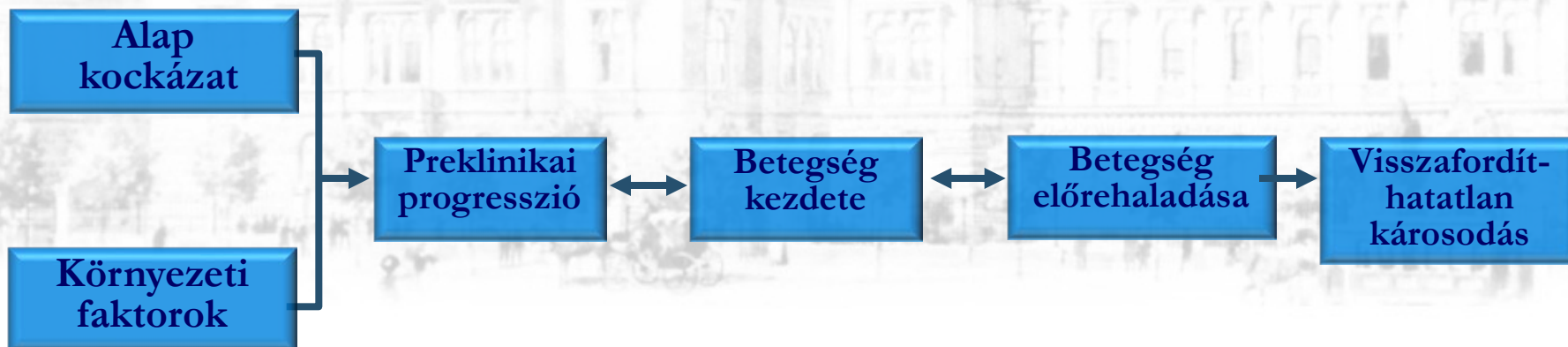
- A pontos diagnosis (phenotypizálás) a fejlődő klinikai ellátásban még mindig az egyik legnagyobb kihívás
- A complex betegségek ritkán homogének; ez sokkal inkább szabály, mint kivétel
- Sok „betegség” valójában “syndroma”
- A betegség egy folyamat és nem egy állapot
- A komplexitás többet kíván, mint egyszerű biomarker keresést.

A betegség koncepció változása

Tradicionális: redukcionista, egy faktor

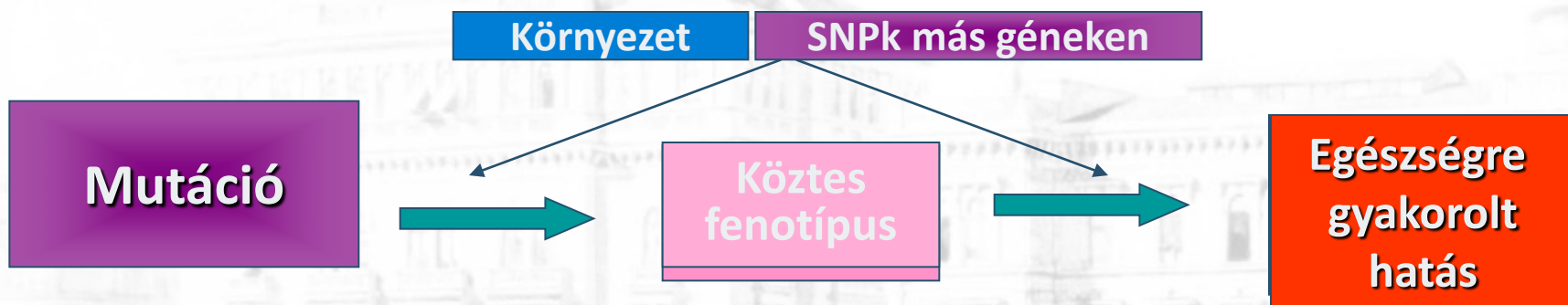


Új koncepció: multifaktoriális

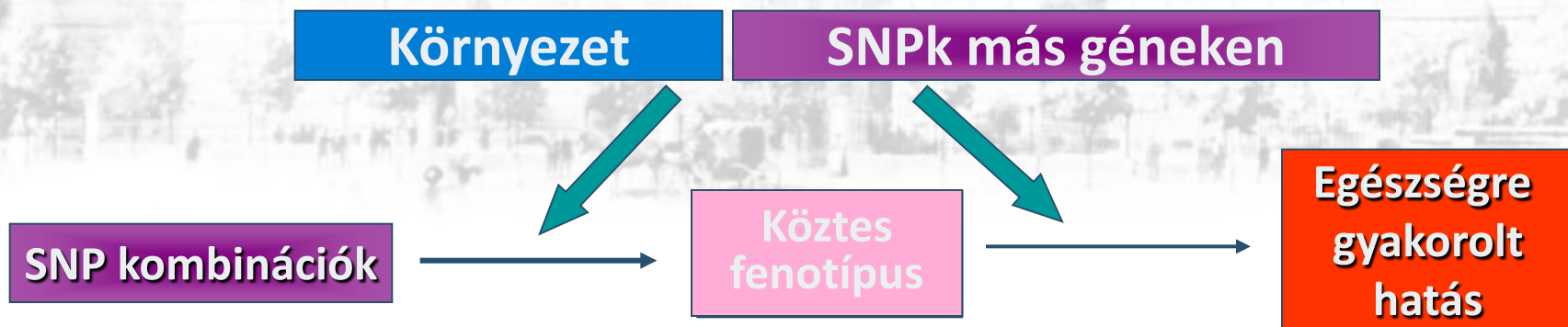


Új betegség koncepció

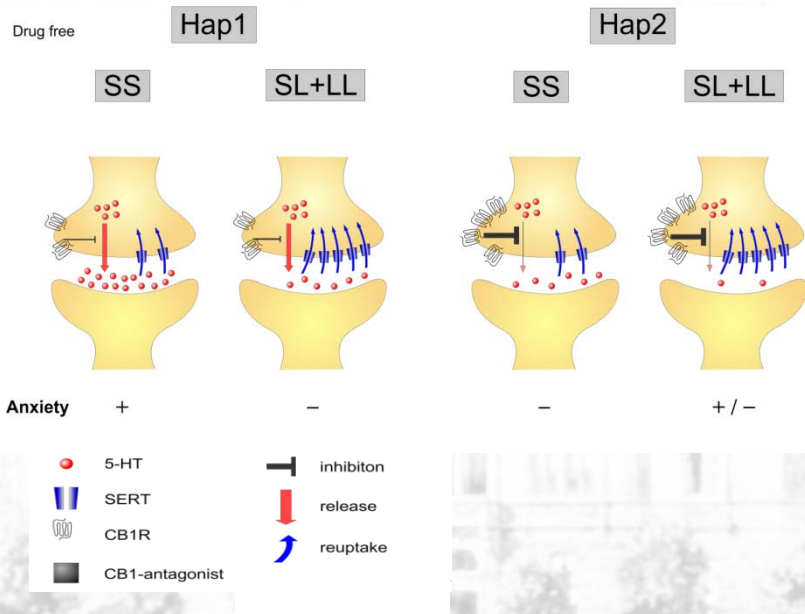
Monogénes betegség



Complex, polygénés, multifaktoriális betegség



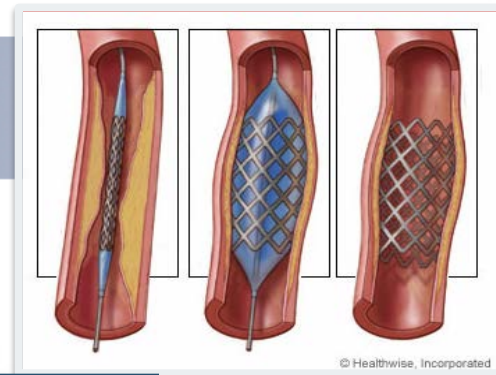
Gén – gén interakció a személyiségvonás hátterében



A CB1R és a SERT gén promotereinek interakciója *haplotípus analízis* és *transzkripciós faktor kötődési mintázat* alapján meghatározza a szinaptikus 5-HT koncentrációt és ezen keresztül a szorongást

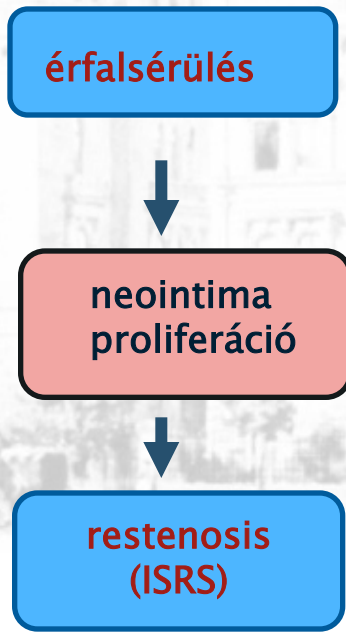
Multifactorialis betegségek (in stent restenosis)

133 restenosisos és 69 kontroll beteg
 A VEGF C2578A és VEGF G405C SNP „védőfaktor”
 lehet a ISRS kialakulásával szemben



Befolyásoló tényezők

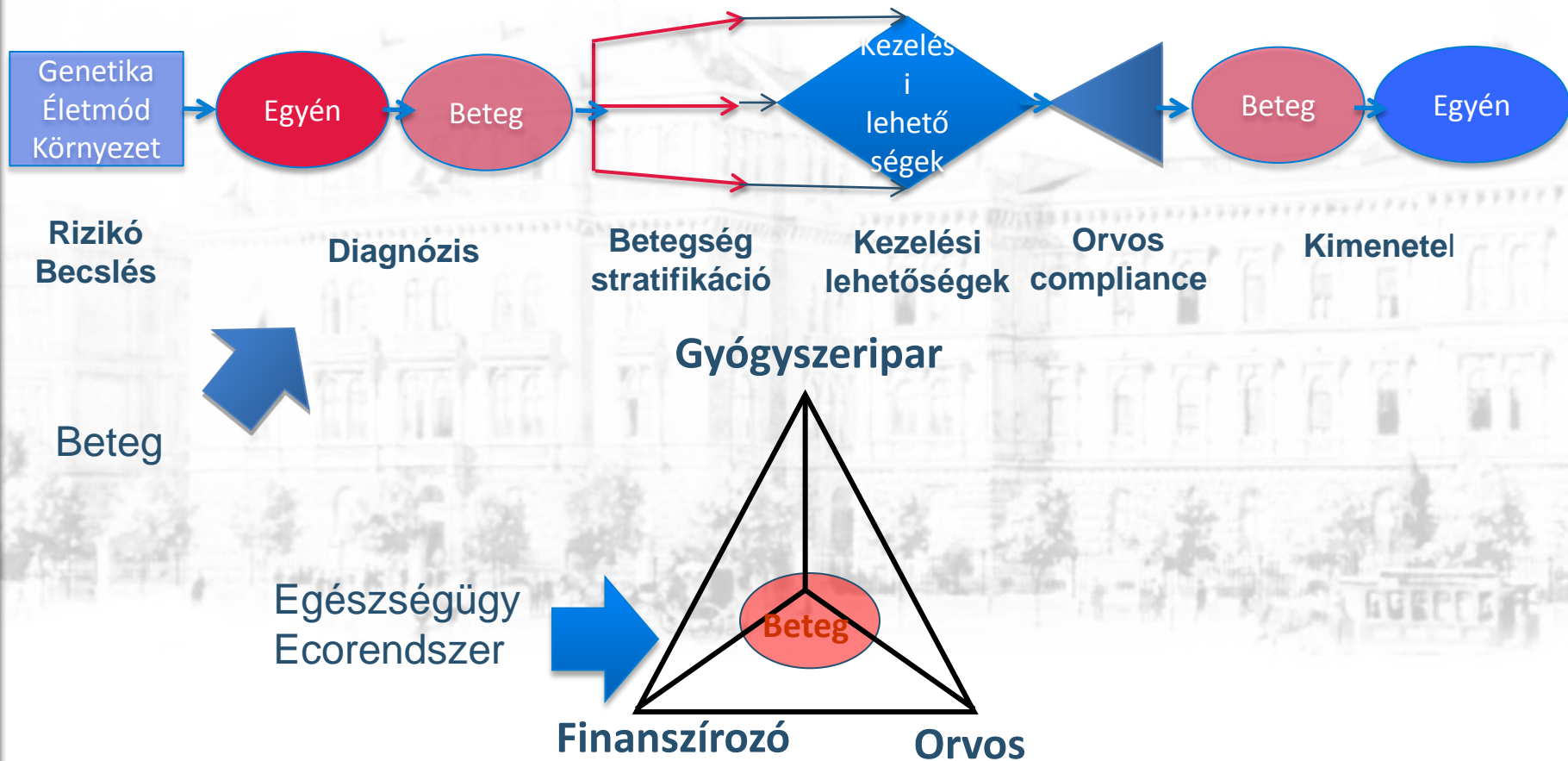
- **Beteg-függő**
 - diabetes mellitus
 - hypertonia
 - nem (nő)
 - stenosis súlyossága
 - genetikai tényezők
- **Eljárásból adódó**
 - stent megtöretése
 - nem megfelelő stent expansió
 - nem megfelelő pozíció



ISRS mechanizmusa

- gyulladáscsökkentő kaszkád
- mátrix metalloproteinázok
- simaizomsejt fenotípus váltás,
- genetikai különbségek
- eNOS E298D mutációja
- **VEGF G405C**
- **VEGF C2578A**

Betegség Model: A beteg és a rendszer



Genetikai variáció – személyiségvonásaink

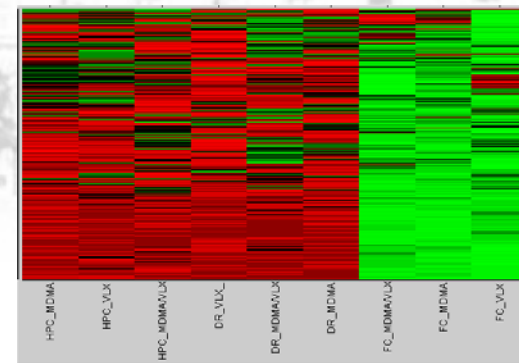
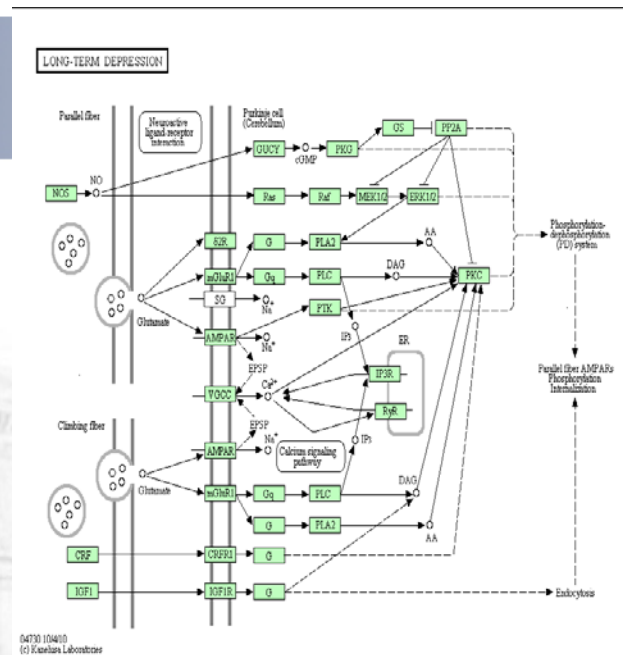
	Gén neve	Publikáció
Neuroticizmus, szorongás, negatív életesemények rossz hangulatot, depressziót kiváltó hatása	SLC6A4, CNR1	Lazary et al. Trends Pharmacol Sci 2011 32(5):270-80
Stressz feldolgozása	HTR1A, HTR1B	Mekli et al. Eur Neuropsychopharmacol 2011 21(1):129-39.
Agresszió	SLC6A4	Gonda X et al. J Affect Disord 2011;132(3):432-7.
Reménytelenség	TPH2	Lazary et al. Biol Psychiatry. 2011 14.
Önemésztés	CREB1, KCNJ6	Lazary et al. Eur Neuropsychopharmacol 2011 ;21(1):63-70
Gyermekkori életesemények	CREB1, BDNF, NTRK2	Juhász et al.. Biol Psychiatry. 2011; 69(8):762-71

A hangulatzavarok genomikája

Útvonal analízisek a depresszió, szorongásos zavarok kardiovaszkuláris rizikó kialakulásában szerepet játszó faktorok azonosítására, ehhez gén x gén interakciók, gén x környezet interakciók, fMRI vizsgálatok

Gyógyszerek, kábítószeres hatásai a génexpresszióra

Génexpressziós profil vizsgálata microchippel



Az mtDNS mutációk hatása a pszichiatricai statusra

Mitochondriális (MT) betegek BDI-SF ($p < 0.031$) és HDRS ($p < 0.043$) skálákban magasabb pontokat értek el, mint a hereditár neuropathiás (HN) kontrollok

A Global Severity Index az SCL-90-R –ben szignifikáns különbséget talált ($p < 0.013$) kivéve a somatizációt

SCID-I. interview affectív spectrum betegséget talált mindkét csoportban

SCID-II 8 MT betegnél (42%) talált személyiség zavart, 3 –nál elkerülő magatartást, 2 -nél OCD-t, 3 –nál nem specifikált személyiségzavart.

Az mtDNS mutációval rendelkező betegeknél gyakoriak a pszichiatricai tünetek, melyek sok esetben nem reagálnak a hagyományos terápiákra



Inczédy-Farkas G et al: Behav. and Brain Functions, 2011 in press

Myasthenia gravisra hajlamosító genetikai tényezők

Gén	Vizsgált SNP-k	Irodalmi adat	Publikáció
Ösztrogén receptor α	rs2234693 rs9340799	RA, SM	Pál et al Neuromusc Disord 2010;19:822-4
IL-4R α	rs180 5010 rs1805015 rs1805075	Asztma, RA, SM	Pál et al. Human Immunol 2011: in press
IL-2R β	rs743777 rs228941	RA -	Pál et al. J Neuroimmunol. 2010,229:107-11
Galektin-1	rs4820293 rs4820294	- -	Pál et al. J Neuroimmunol. 2010,229:107-11
Galektin-8	rs2737713	-	Közlés folyamatban

Környezeti tényezők hatásai: Ecstasy

Az idegnyúlványok mikroszkópos képére

- Adori et al. Psychopharmacology (Berl). 2011; 213(2-3):377-91.

A mitokondriumok és egyéb sejtalkotók alakjára

- Adori et al. J Comp Neurol. 2011;15;519(12):2353-78.

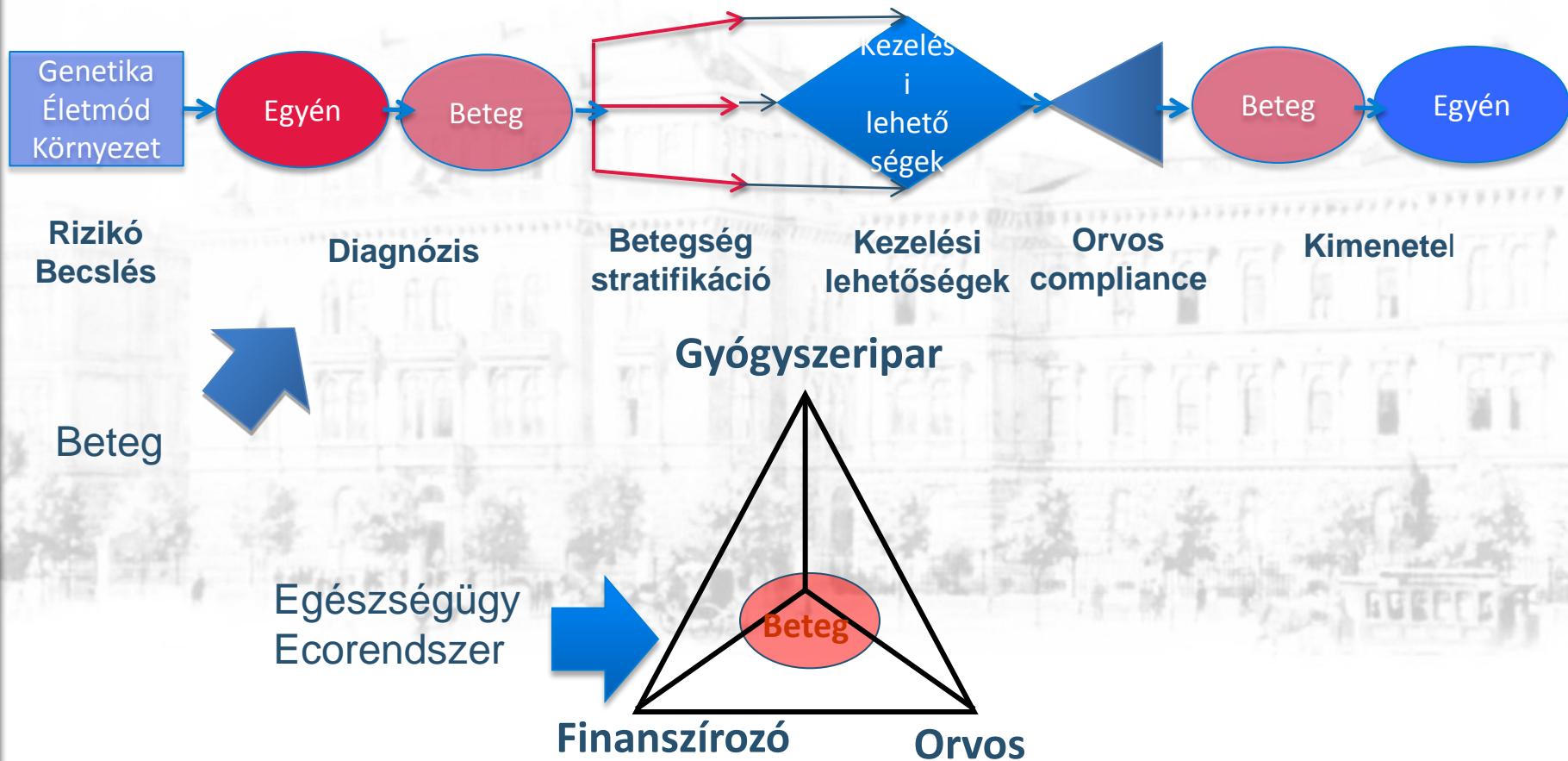
A sejt védelmében, a regenerációban és az öregedésben szerepet játszó faktorokra

- Adori et al. Neurochem Int. 2011; 59(5):695-705

Az agyi neurotranszmitterek receptorainak működésére

- Gyöngyösi et al. J Neural Transm. 2010; 117(3):285-92

Betegség Model: A beteg és a rendszer



Diagnózis pontosítása - stratifikáció

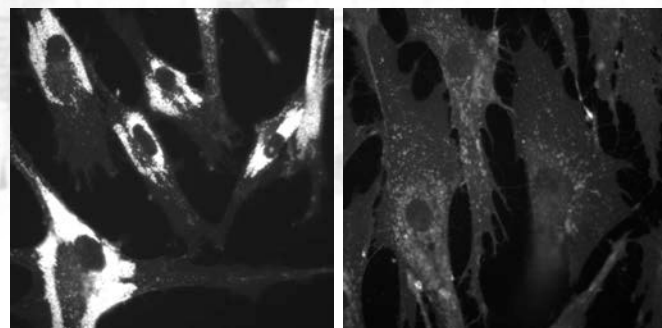
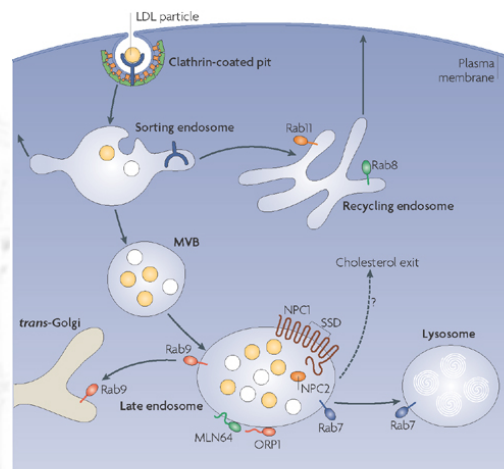
- Symptoma (pl. psychosis) – több betegség tünete lehet
- Schizophrenia
 - Heterogen betegségcsoport
 - Erős genetikai determináció
 - Complex, multifaktoriális
 - Missing heritability
- **DE!** Monogén betegség is okozhat schizophrenia szerű tüneteket pl. Niemann Pick C typusa
 - Ok: NPC1 gén mutációja – neurodegeneráció
 - Kezelés: oki terápia is létezik: miglustat



Niemann Pick C típus diagnosztika fejlesztése

In vivo és in vitro diagnosztikus biomarkerek azonosítása

- Fibroblast tenyészet
 - filippine festése
- Vér
 - oxysterol meghatározás tömegspectrometriával



Képkötő tömegspektrometria Alzheimer kórban korai biomarker azonosítására

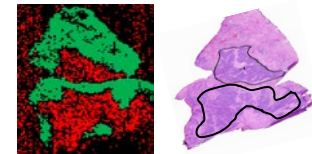
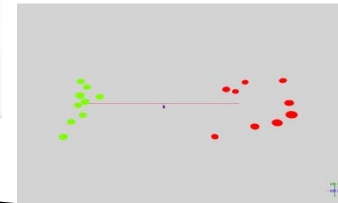
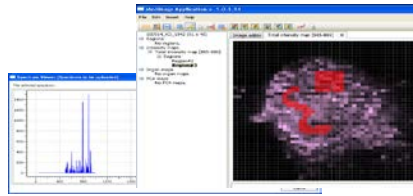
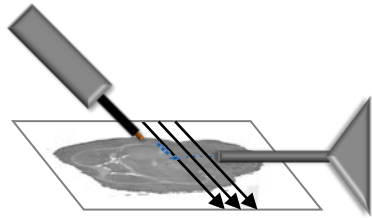
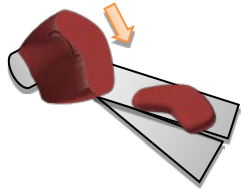
Deszorpciós ionizációs tömegspektrometria

Adatfeldolgozás

Kiértékelés

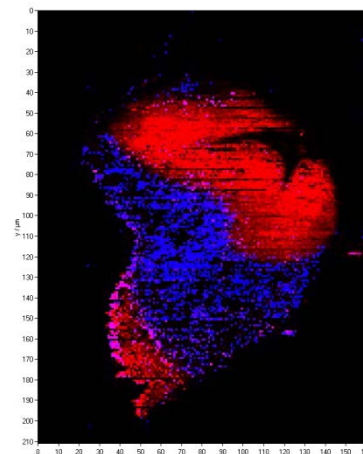
Eredmények megjelenítése

Metszetkészítés

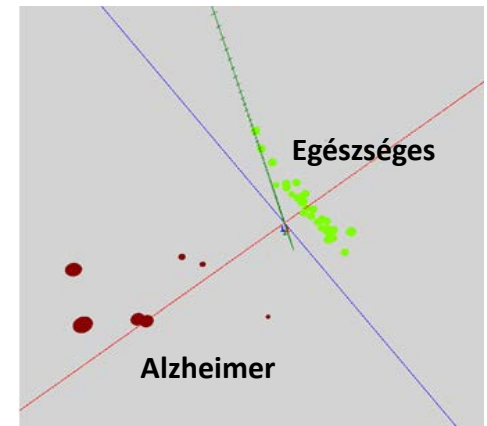


Agyszövet minták képkötő tömegspektrometriás elemzése

- Post-mortem vagy ex-vivo minták
- 12 μm fagyasztott metszet
- DESI tömegspektrometriás imaging
- Cél: Degenerációra jellemző lipdomikai/metabolomikai markerek azonosítása
- **Jelenleg 34 potenciális marker**

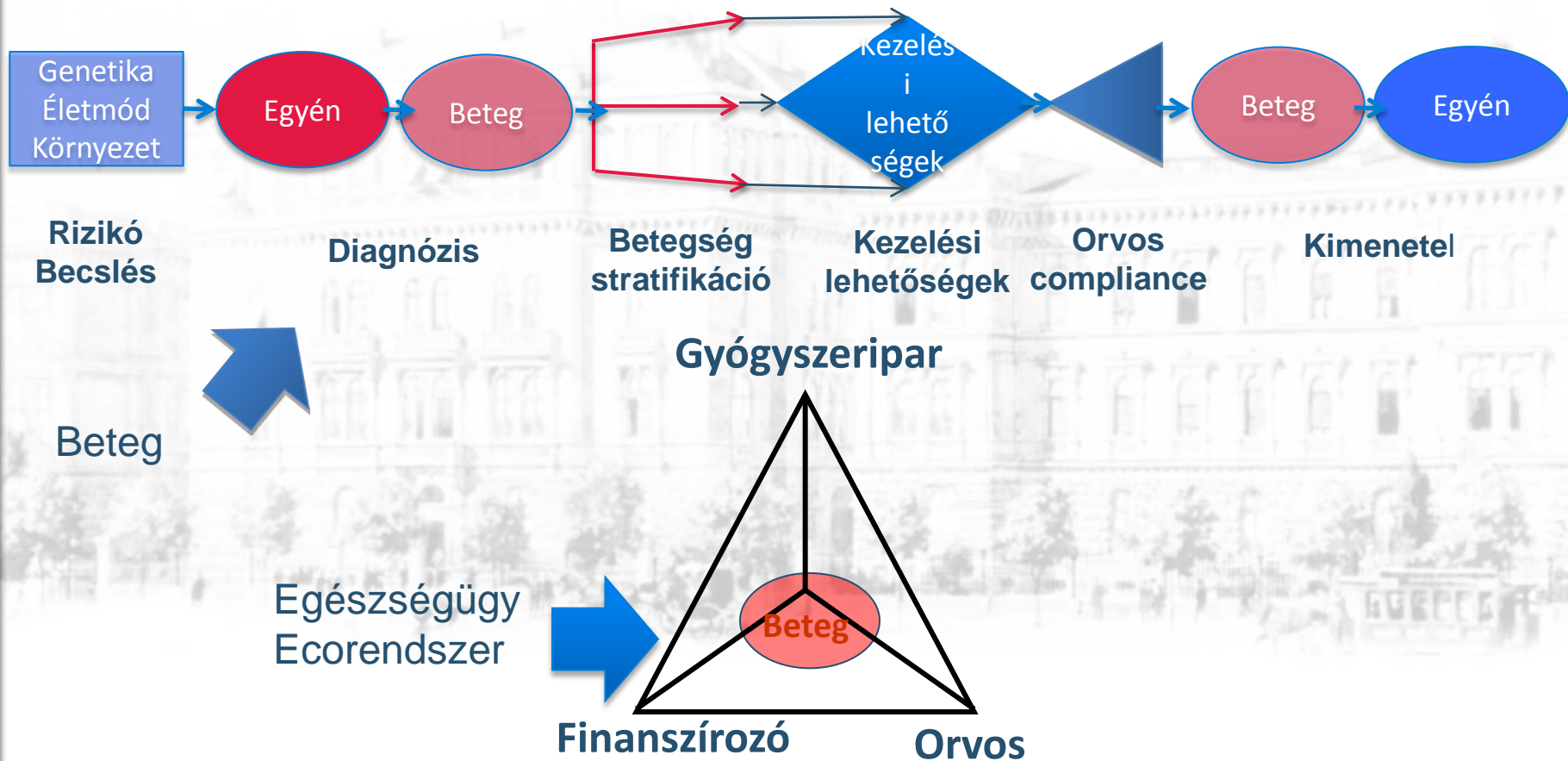


Peroxidált oldalláncú foszfolipidek eloszlása Alzheimeres mintában



Különböző alanyoktól származó minták eredményeinek lineáris diszkriminancia analízise

Betegség Model: A beteg és a rendszer



Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB₁ receptor antagonists

Judit Lazary¹, Gabriella Juhasz², Laszlo Hunyady^{3,4} and Gyorgy Bagdy^{5,6,7}

¹ Kutvolgyi Clinical Centre, Semmelweis University, Budapest, Hungary

² Neuroscience and Psychiatry Unit, School of Community Based Medicine, University of Manchester, UK

³ Department of Physiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁴ Laboratory of Neurobiochemistry and Molecular Physiology, Semmelweis University and Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

⁵ Department of Pharmacodynamics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁶ Group of Neurochemistry

⁷ Group of Neuropsychopharmacology, Semmelweis University and Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

SNP-k és a terápiás válasz

- Gyógyszerek depressziót, szorongást kiváltó hatásai összefüggés e SLC6A4, CNR1 SNP-ivel: Lazary et al. Trends Pharmacol Sci 2011 32(5):270-80
- A CB1R és a Szerotonin Transzporter gének SNP-ivel kiszűrhetők azok, akik rimonabant (obesitás th) mellett rezisztensek a pszichiátriai mellékhatásokra: Lazary et al TIPS 2011,
- CYP2C19 gén 2*₂ allél hatása a stroke kezelésére : Nyíró et al. Acta Physiol Hungarica: in press
- mtDNS A1555G és C1494G SNP-k predictios erejének vizsgálata aminoglycosid indukálta süketségben: Gál et al. MSZMT 2. Konferenciája Eger 2011. 09. 23.-24.

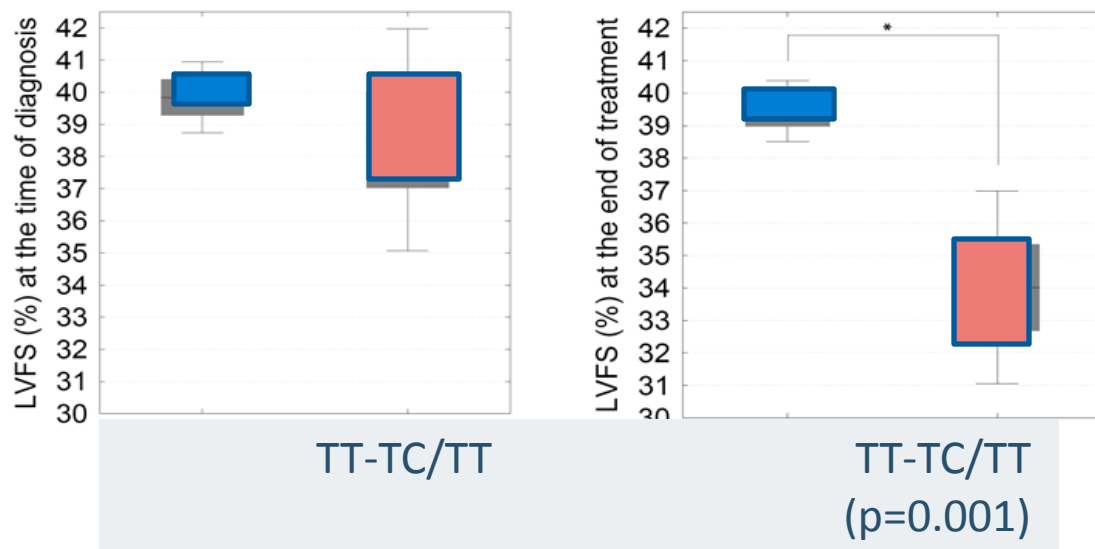
Az *ABCC1* (*MRP1*) transporter gén genotípus hatása chemoterapia okozta cardiális mellékhatásra

rs3743527TT genotype and
rs3743527TT-rs246221TC/TT

Echo

LVFS: left ventricular fractional shortening

Semsei et al. ABCC1 polymorphisms in anthracycline induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia, 2011, Sept 20, epub

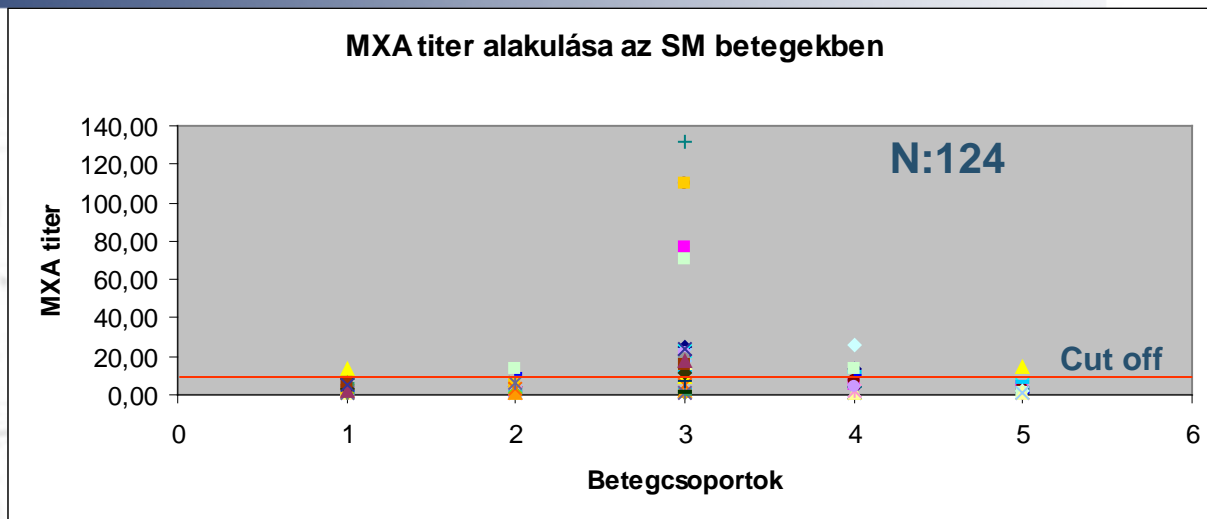


Az MXA titer predictios szerepe sclerosis multiplex terápia stratégia felállításában

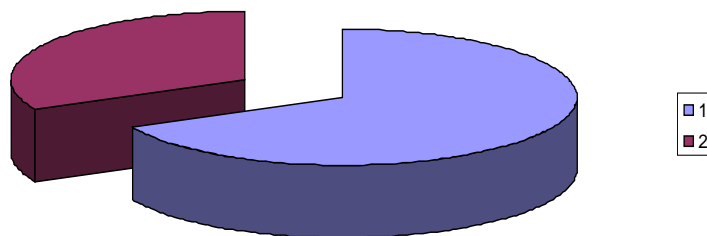
Myxovirus Antiviral Protein
mRNS expressio mgh.

↓
Interferon β ellen antitest
termelődhet

↓
IF β antitest titer korrelál
Az MXA titerrel?



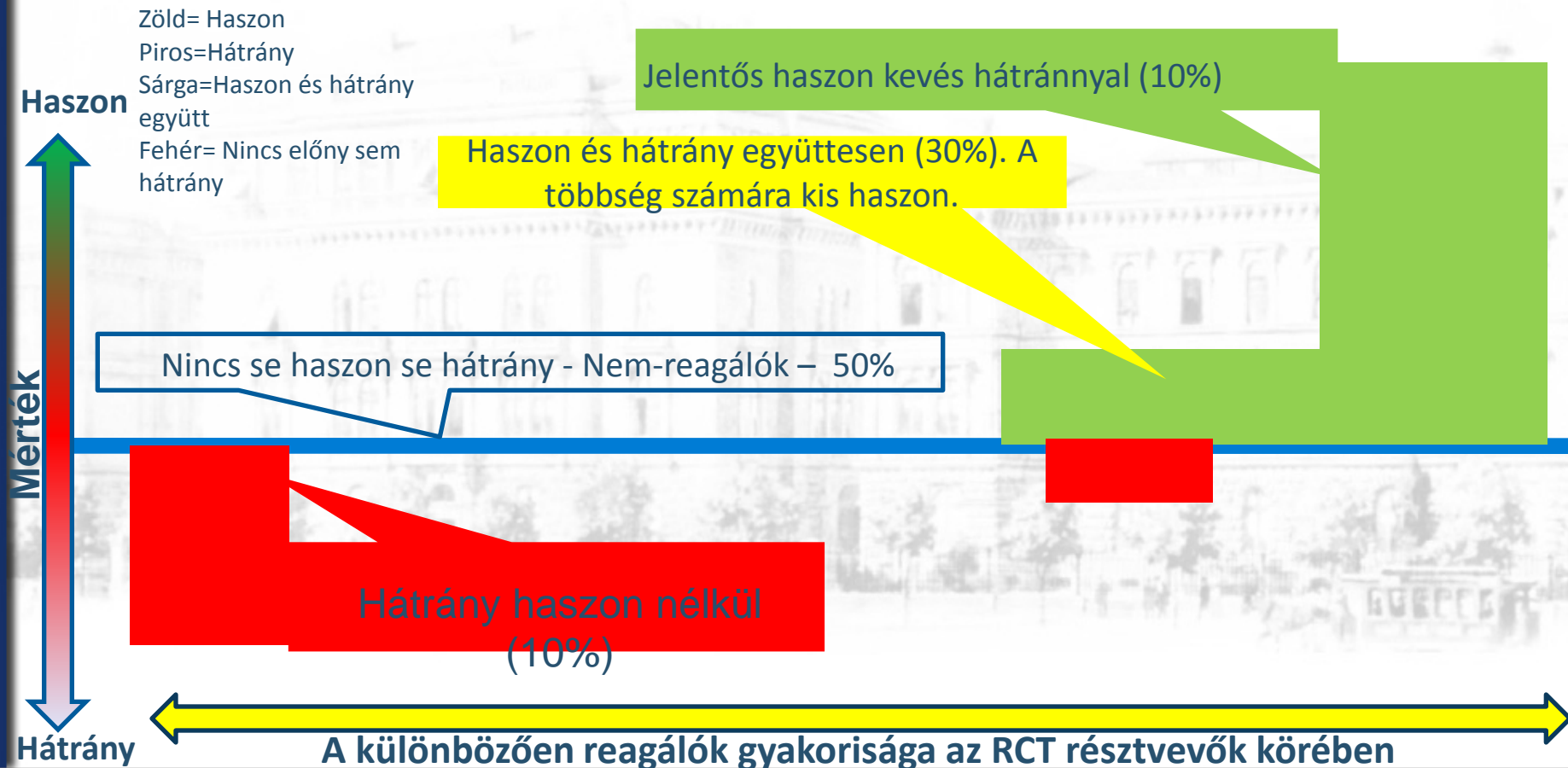
Az IFN ellenes antitest pozitív és negatív betegek megoszlása



- 1: 35 Egészséges kontroll
- 2: 24 Drug naiv SM beteg
- 3: 35 Interferon beta kezelt SM beteg
- 4: 15 Natalizumab kezelt SM beteg
- 5: 15 Glatimarer acetat kezelt SM beteg

Osler féle probléma:

Az egyes betegségek alcsoportjai eltérő módon reagálnak a gyógyszerekre

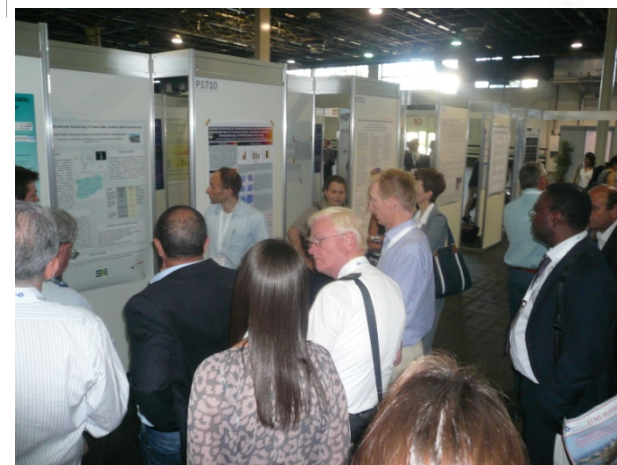


Személyre Szabott Orvoslás: amikor a megfelelő gyógyszert adjuk a megfelelő betegnek



Eredményeink 2010. 06. 01. -2011. 11.01.között

- **Közlemények száma: 91**
- **Előadások+poszterek: 203**
- **Könyvfejezetek száma: 4**
- **Kiadvány: 1**
- **Poscast:2**
- **Szabadalom:2**
- **Prototypus: 2**

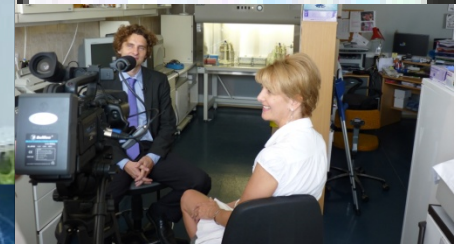


Media megjelenések

- TV- rádió :58
- Újságcikk:40
- Online:48



Ismeretterjesztés



Köszönjük megtisztelő figyelmüket!