

Uloga farmakogenomskog testiranja u kliničkoj praksi

Ban, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:281498>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Marko Ban

ULOGA FARMAKOGENOMSKOG TESTIRANJA U KLINIČKOJ
PRAKSI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Marko Ban

ULOGA FARMAKOGENOMSKOG TESTIRANJA U KLINIČKOJ
PRAKSI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić, dipl. sanit. ing.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Saša Ostojić (predsjednik povjerenstva)
2. izv. prof. dr. sc. Nina Pereza
3. izv. prof. dr. sc. Elitza Petkova Markova-Car

Rad sadrži 36 stranica, 2 tablice, 46 literaturnih navoda

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	2
3. Pregled literature na zadanu temu	3
3.1. Farmakogenomsko testiranje.....	3
3.1.1. Metode farmakogenomskog testiranja	4
3.2. Farmakogeni i metabolizam lijekova	6
3.2.1. Enzimi koji metaboliziraju lijekove	6
3.2.2. Transporteri za lijekove.....	9
3.2.3. HLA geni.....	9
3.2.4. Ciljevi (mete) lijekova.....	10
3.3. Klinička primjena farmakogenomskog testiranja	12
3.3.1. Kliničke smjernice za korištenje lijekova nakon farmakogenomskog testiranja ...	13
3.4. Farmakogenomsko testiranje u Republici Hrvatskoj i Europi	15
3.4.1. Farmakogenomsko testiranje neposredno ponuđeno potrošaču.....	16
3.4.2. Farmakogenomsko testiranje dostupno u Republici Hrvatskoj.....	18
3.4.3. Farmakogenomsko testiranje dostupno u Europi	21
4. Rasprava	25

5. Zaključak.....	28
6. Sažetak	30
7. Summary	31
8. Literatura.....	32
9. Životopis.....	36

Popis skraćenica i akronima

SNP (engl. *single nucleotide polymorphism*) – jednonukleotidni polimorfizam

PM (engl. *poor metabolizer*) – spor metabolizator

IM (engl. *intermediate metabolizer*) – srednje brz metabolizator

EM (engl. *extensive metabolizer*) – brzi metabolizator

UM (engl. *ultrarapid metabolizer*) – vrlo brzi metabolizator

NGS (engl. *next generation sequencing*) - sekvenciranje sljedeće generacije

PCR (engl. *polymerase chain reaction*) - lančana reakcija polimerazije

WGS (engl. *whole genome sequencing*) – sekvenciranje cijelog genoma

WES (engl. *whole exome sequencing*) – sekvenciranje cijelog egzoma

qPCR (engl. *Realtime PCR*) - PCR u stvarnom vremenu

MLPA (engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) – multipleks o ligaciji proba ovisna amplifikacija

RFLP (engl. *restriction fragment length polymorphism*) – cijepanje DNA restrikcijskim enzimima

MALDI-TOF (engl. *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*) – spektrometrija masa potpomognuta matricom i laserskom desorpcijom/ionizacijom vremena letenja

DHPLC (engl. *denaturing high-performance liquid chromatography*) – denaturirajuća tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

PharmGKB (engl. *Pharmacogenomics Knowledgebase*) - baza znanja farmakogenomike

LOE (engl. *levels of evidence*) - razinu dokaza

FDA (engl. *Food and Drug Administration*) – Američka agencija za hranu i lijekove

CPIC (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) - Klinički konzorcij za provedbu farmakogenetike

EMA (engl. *European Medicines Agency*) – Europska agencije za lijekove

NIH (engl. *National Institutes of Health*) – Nacionalni institut za zdravlje

DTC (engl. *direct to consumer testing*) – testiranje neposredno ponuđeno potrošaču

1. Uvod

Farmakogenomika je disciplina koja proučava genom i opisuje višestruke varijacije, interakcije i funkcije više različitih gena na farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova. Budući da na učinak lijeka ne utječu samo klinički i okolišni čimbenici, već u određenim slučajevima i genetička podložnost pojedinca, u kliničkoj medicini sve veći značaj ima farmakogenomsko testiranje.[1] Uloge farmakogenomike uključuju pravovremeno otkrivanje pacijenata s povećanim rizikom za razvoj nuspojava ili za neadekvatni odgovor na liječenje te pomoć pri doziranju za postizanje optimalnog terapijskog odgovora. Farmakogenomsko testiranje podrazumijeva istovremeno ispitivanje utjecaja varijanti sekvence u više gena koje mogu utjecati na individualni odgovor na lijekove s ciljem otkrivanja načina odgovora na određene lijekove, izbjegavanja nuspojava i prilagođavanja doze.

Jedan od velikih nedostataka klasičnog pristupa u farmakoterapiji je minimalna individualizacija terapije iako se pacijenti razlikuju u odgovoru na isti lijek. Primjena nekog lijeka zato može rezultirati pojavom neželjenih učinaka, nuspojava. Nuspojave lijekova predstavljaju najveću pojedinačnu kategoriju neželjenih učinaka kod hospitaliziranih pacijenata, otprilike 19% svih komplikacija. Nuspojave su povezane s povećanim morbiditetom i mortalitetom, produljenom hospitalizacijom i većim troškovima zdravstvene skrbi [2]. Čak 90% nuspojava nastaje pri primjeni preporučenih doza lijekova. [3] Integracija farmakogenomike i farmakogenomskog testiranja u konvencionalnu zdravstvenu skrb omogućuje prilagođavanje terapije i doziranja lijekova specifičnim genetskim varijacijama pojedinca. Samim time postizemo optimalni terapijski rezultat i minimalizaciju nuspojava. Ovakvim pristupom zdravstvena skrb se temelji na individualnim karakteristikama pacijenta, tj. personaliziranoj medicini. Ova saznanja su ključna za razvoj sigurnijih i učinkovitijih terapija u budućnosti.

2. Svrha rada

Osnovni cilj ovog diplomskog rada bio je provesti pregled farmakogenomskih testiranja dostupnih u Republici Hrvatskoj i Europi te opisati njihovu primjenu u kliničkoj praksi.

Osim navedenog, dodatni specifični ciljevi diplomskog rada bili su:

- 1) opisati farmakogenomsko testiranje
- 2) opisati važnost farmakogenomskog testiranja
- 3) opisati prednosti i nedostatke farmakogenomskog testiranja

3. Pregled literature na zadanu temu

3.1. Farmakogenomsko testiranje

Farmakogenomsko testiranje vrsta je genetičkog testiranja namijenjenog asimptomatskim osobama koje planiraju uzimati lijek ili simptomatskim osobama koje ne odgovaraju primjereno na lijek za čiji metabolizam u organizmu postoje dokazi o utjecaju genskih varijanti. Farmakogenomski testovi se koriste za identificiranje varijanti sekvence DNA koje mogu utjecati na metabolizam i učinkovitost određenih lijekova. Cilj provedenog farmakogenomskog testiranja je otkriti kako će pojedinac reagirati na određeni lijek, predvidjeti moguće nuspojave i omogućiti prilagodbu doze. Međutim, važno je shvatiti da testiranje neće biti efikasno u predviđanju svih mogućih nepoželjnih reakcija na lijek, rizika od određenog nepoželjnog učinka za sve lijekove i vjerojatnosti razvoja komplikacija.[4]

Iako različite kliničke ustanove i laboratorijski centri imaju specifične protokole kojima pristupaju farmakogenomskom testiranju, većina podrazumijeva šest glavnih koraka koji uključuju: (1) identifikaciju pacijenta, (2) uzimanje biološkog materijala za farmakogenomsko testiranje, (3) provođenje odabranog farmakogenomskog testa, (4) analizu dobivenih rezultata, (5) pregled i interpretaciju rezultata od strane stručnog liječnika u suradnji s pacijentom te (6) eventualnu izradu ili korekciju strategije liječenja. Pojedine ustanove mogu prilagoditi navedene korake svojoj individualnoj praksi, potrebama pacijenata i kliničkim prioritetima. [4]

Farmakogenomsko testiranje može se provoditi kao analiza pojedinačnih gena ili kao panel koji analizira veći broj gena istovremeno. Testovi uglavnom uključuju analizu više varijanti sekvence istog gena, ciljajući najčešće i najučinkovitije varijante. Većina testova analizira klinički relevantne varijante jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism* - SNP), od kojih su najučestalije supstitucije. U praksi, ovo se posebno odnosi na gene povezane s

lijekovima koji se koriste u kardiologiji, psihijatriji, anesteziji i onkologiji. [4] Panel koji uključuje više gena (multigenski panel) ne mora nužno značiti i pružanje dodatne vrijednosti pacijentu jer svi uključeni geni ne podrazumijevaju jednaku kliničku relevantnost. Tako, na primjer, određene varijante sekvence mogu biti izuzetno rijetke u općoj populaciji te ih je opravdano testirati samo u specifičnim skupinama pacijenata.

3.1.1. Metode farmakogenomskog testiranja

S obzirom da su najčešće varijante gena odgovorne za promjenu metabolizma lijekova polimorfizmi jednog nukleotida, metoda koje se najčešće koristi u farmakogenomskom testiranju je sekvenciranje sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing* - NGS). NGS se može se provesti na različitim vrstama uzoraka, kao što su krv, slina ili tkivo dobiveno sa sluznice obraza. Ova sveobuhvatna metoda može se provoditi korištenjem različitih tehnologija sekvenciranja, no svima je zajedničko paralelno provođenje sekvenciranja milijuna malih DNA fragmenata. Bioinformatička analiza koja potom slijedi koristi se za spajanje tih fragmenata mapiranjem individualnih očitavanja s ljudskim referentnim genomom. Opseg analiziranja sekvence DNA ovom metodom može biti različit: može se koristiti za sekvenciranje cijelokupnog genoma (engl. *whole genome sequencing* – WGS), uključujući sve egzone i nekodirajuće regije ili može biti ograničena na određena područja interesa, uključujući svih 22000 kodirajućih gena (engl. *whole exome sequencing* - WES) ili na egzone odabranih pojedinačnih gena (klinički egzom ili panel). [5 - 8] Troškovi sekvenciranja se prema podacima NHGRI-a (engl. *National Human Genome Research Institute*) smanjuju svake godine što za posljedicu ima pojavu sve većeg broja komercijalnih genetskih testove na tržištu.[5]

Osim NGS, za utvrđivanje varijanti sekvence mogu se koristiti i druge, ciljane metode kao što su lančana reakcija polimerazom (engl. *polymerase chain reaction* - PCR) ili sekvenciranje po

Sangeru koje su specifične za točno određenu varijantu sekvence. Tako se sekveniranje po Sangeru koristi za utvrđivanje kraćeg redoslijeda nukleotida (300-1000), a PCR za određivanje prisustva, odnosno odsustva, ciljanog nukleotidnog slijeda. Postoji veći broj različitih vrsta PCR metoda kao što su: PCR u stvarnom vremenu (engl. *Realtime PCR*, *qPCR*), MLPA (engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*), RFLP-PCR (engl. *restriction fragment length polymorphism PCR*) koji se specifično koriste za određene očekivane vrste promjena u nukleotidnim sljedovima. Također, postoje i metode koje se više koriste u farmakogenomskim istraživanjima kao što je MALDI-TOF (engl. *matrix-assisted laser desorption/ionization – time of flight mass spectrometry*) spektrometrija ili DHPLC (engl. *denaturing high-performance liquid chromatography*). [9, 10]

3.2. Farmakogeni i metabolizam lijekova

Geni u kojima određene varijante sekvence mogu utjecati na odgovor osobe na različite vrste lijekova zovu se farmakogeni. S obzirom na način njihovog djelovanja važan za odgovor na lijekove, možemo ih podijeliti u četiri različite skupine: (1) enzimi koji metaboliziraju lijekove, (2) transporteri za lijekove, (3) HLA geni i (4) ciljevi (mete) lijekova. [3]

Unutar farmakogena mogu postojati različite varijante sekvence koje u konačnici utječu na njihovu funkciju. Najčešće varijante koje pridonose razlikama u odgovoru na lijekove uključuju supstitucije, dok se rjeđe može raditi o duplikacijama dijelova ili čitavih gena. Pojava dviju ili više različitih varijanti sekvence, odnosno genotipova unutar biološke populacije naziva se polimorfizam. Najčešće pojam polimorfizma podrazumijeva polimorfizme jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism* - SNP) kod kojeg je uglavnom došlo do zamjene (supstitucije) jednog nukleotida drugim. Osim supstitucije, SNP može nastati i kao posljedica uklanjanja (delecije) ili umetanja (insercije) jedne baze. Većina SNP-ova ima malu ili zanemarivu ulogu u razvoju bolesti. Tada govorimo o funkcionalnim SNP-ovima pri čemu određeni tipovi SNP-ova mogu utjecati na regulaciju i izražaj specifičnih proteina te time utjecati na odgovor na lijek. Osim SNP-ova, varijante sekvence koje mogu utjecati na metabolizam lijekova uključuju i varijacije broja kopija ponavljajućih sekvenci koje obično imaju duljinu od 15 do 100 baznih parova. Ove vrste polimorfizama dovode do duplikacije funkcionalnih alela koji se fenotipski očituju kao ultrabrzi metabolizatori lijekova. [11, 12]

3.2.1. Enzimi koji metaboliziraju lijekove

Farmakogeni koji uključuju enzime za metaboliziranje lijekova kontroliraju pretvorbu, razgradnju i izlučivanje lijeka iz tijela, tj. farmakokinetiku lijekova. [13] Ovisno o tome da li se

radi o aktivnom obliku lijeka ili predlijeku, inaktiviraju ga u određeni metabolit ili pretvaraju u aktivni oblik lijeka.

Metabolizam lijekova se sastoji od dvije faze poznate kao faza I i faza II. Prva faza metabolizma uključuje reakcije redukcije, oksidacije ili hidrolize koje uvode hidrofilne i reaktivne skupine u strukturu lijeka zamjenjujući izvorno prisutne skupine. Cilj ove reakcije je pretvoriti lipofilni lijek u polarnu molekulu. [13] Najznačajnija skupina enzima koja sudjeluje u prvoj fazi biotransformacije je superporodica citokroma P450 (CYP). Cilj druge faze je stvoriti hidrofilnu molekulu koja se može izbaciti iz organizma te se zbog toga na metabolite lijekova konjugiraju različite nabijene skupine. Kako bi došlo do reakcije konjugacije nužno je da se lijek veže za neku endogenu molekulu. Biotransformacijski procesi druge faze pokazuju interindividualnu varijabilnost. Za kliničku praksu zanimljive su varijante sekvence enzima iz porodice uridindifosfo-glukoronoziltransferaza (UGT), tiopurin S-metiltransferaza (TPMT), N-acetiltransferaza 2 (NAT2) i dihidropirimidin-dehidrogenaza (DPYD). TPMT gen je važan za metabolizam imunosupresiva azatioprina, 6-merkaptopurina i 6-tiogvanina. NAT2 gen je uključen u metabolizam prokarcinogenih aromatskih amina, izoniazida i sulfonamida. DPYD gen je odgovoran za metabolizam 5-fluoruracila i kapecitabina, a UGT za doziranje citostatika irinotekana. [13, 14]

Sposobnost i brzina metaboliziranja lijekova pod utjecajem je četiri specifična fenotipa: (1) ekstenzivni metabolizator (engl. *extensive metabolizer*, EM) s normalnom aktivnošću metaboliziranja lijeka, (2) spori metabolizator (engl. *poor metabolizer*, PM) s odsutnošću sposobnosti metaboliziranja lijeka, (3) intermedijarni metabolizator (engl. *intermediate metabolizer*, IM) sa smanjenom aktivnošću metaboliziranja lijeka i (4) ultrabrzi metabolizator (engl. *ultrarapid metabolizer*, UM) s povećanom aktivnošću metaboliziranja lijeka. Ovisno o postojećem fenotipu, osoba pokazuje različite odgovore na aktivne oblike lijekova ili na predlijekove.

Pacijenti s fenotipom ekstenzivnog metabolizatora (EM) imaju očekivanu brzinu biotransformacije lijeka. Obično imaju dva aktivna genska alela (homozigoti) ili jedan funkcionalan i jedan djelomično aktivan alel.

Spori metabolizatori (PM) sporije ili uopće ne eliminiraju različite lijekove metabolizirane istim enzimom. Pacijenti s ovim fenotipom imaju povećan rizik od postizanja visoke koncentracije lijeka u plazmi, uzrokujući nuspojave koje ovise o dozi lijeka. Ako pacijenti s ovakvim fenotipom uzmu prolijek kod njih će izostati terapijski učinak zbog smanjene koncentracije aktivnog metabolita. Uzrok ovakvog fenotipa najčešće su aleli u homozigotnom obliku koji nose mutirani gen ili gene koji kodira(ju) neki od važnih enzima za metabolizaciju lijeka. Takve mutacije uzrokuju ili nedovoljnu količinu potrebnog enzima ili proizvode neaktivni produkt što rezultira smanjenom enzimskom aktivnošću ili- čak njenim potpunim gubitkom.

Fenotip intermedijarnog metabolizatora (IM) najčešće podrazumijeva nositelje heterozigotne mutacije s jednim inaktivnim alelom, ili, rjeđe, homozigote s dva alela sa smanjenom metaboličkom aktivnošću. Kod ovakvog fenotipa možda ćemo trebati nižu farmakološku dozu od uobičajene kako bi postigli optimalan terapijski učinak. Razlog je sličan kao i kod sporih metabolizatora (PM), smanjena enzimska aktivnost uzrokuje smanjenu biotransformaciju lijeka. Redovno propisane doze lijekova, kod ovakvih pacijenata, imat će povećan ili, rjeđe, smanjen učinak lijeka ovisno radi li se o aktivnom lijeku ili prolijeku. Također, mogu se razviti nuspojave koje se javljaju kod sporih metabolizatora, ali u manjoj mjeri.

Ultrabrze metabolizatore (UM) karakterizira povećana ekspresija gena zbog prisutnosti tri ili više funkcionalnih alela uslijed dupliciranja ili višestrukog dupliciranja funkcionalnog alela (npr. dupliciranje gena CYP2D6). Ultrabrzi metabolizatori imaju veću enzimsku aktivnost od većine populacije i, samim time, bržu biotransformaciju lijeka. Aktivni lijekovi mogu zahtijevati višu dozu za postizanje optimalnog učinka zbog prebrze razgradnje lijeka te

nemogućnosti postizanja terapijske koncentracije. U slučaju prolijeka može doći do povećanja koncentracije aktivnog metabolita i razvoja nuspojava.

Spori metabolizatori (PM) i ultrabrzi metabolizatori (UM) su grupe kod kojih možemo očekivati najveći rizik za neefikasnost terapije i razvoj nuspojava.

3.2.2. Transporteri za lijekove

Transporteri za lijekove podrazumijevaju različite proteine koji sudjeluju u prijenosu lijekova kroz staničnu membranu (enzimi faze III metabolizma). Obitelji gena koji kodiraju za transportere za lijekove uključuju ABC (engl. *ATP-binding cassette*) i SLC (engl. *solute carrier*) transportere. Transport lijeka putem ABC transportera zahtijeva potrošnju energije (ATP) kako bi aktivno ubacio ili izbacio molekulu u stanicu. S druge strane, transport putem SLC transportera omogućuje prolazak određenih tvari kroz membranu protiv njihovih elektrokemijskih gradijenata kombinirajući prolaz tvari s nekom drugom molekulom ili ionom.

[13]

Polimorfne inačice bilo kojeg transportera mogu modulirati apsorpciju, distribuciju i eliminaciju lijekova dovodeći do nastanka različitih farmakogenomskih fenotipova normalne, smanjene ili povećane funkcije.

3.2.3. HLA geni

HLA sustav (engl. *human leukocyte antigen* - HLA) kodira preko 200 gena koji se nalaze na kratkom kraku kromosoma 6 (6p21.3), a rezultiraju proteinskim kompleksom na staničnoj površini uključenim u modulaciju imunskog odgovora. HLA kompleks se dijeli na tri glavne klase: klasa I, klasa II i klasa III. Klasa I se sastoji od tri gena: HLA-A, HLA-B i HLA-C.

Molekule HLA klase I izražene su na membranama većine kariocita i mogu pružiti endogene peptide CD8⁺ T-stanicama, citotoksičnim T-stanicama. HLA klasa II sastoji se od šest glavnih gena: HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA i HLA-DRB1. HLA klasa II izražena je samo na površinama imunoloških stanica poput CD4⁺ T-pomoćnim stanicama. HLA klasa III je manje polimorfna od ostalih HLA klasa, ali je poligenska. Unutar nje je identificirano više od 50 gena. Regija klase III sadrži gene koji kodiraju faktore C3, C4 i C5 komplementa, proteine toplinskog šoka te TNF (engl. *tumor necrosis factor*) obitelji. [15]

HLA geni su izrazito polimorfni, a vežu se za različite vrste peptida koji budu prepoznati kao vlastiti ili strani antigeni. Varijante sekvence u HLA genima imaju ključnu ulogu u određivanju osjetljivosti pojedinca na autoimune bolesti, infekcije, uspjeh transplantacije organa, ali i na nuspojave lijekova. Tako je alel HLA-B*57:01 povezan s povećanim rizikom preosjetljivosti na anti-HIV lijek abakavir, a alopurinol, lijek korišten za liječenje hiperuricemije i gihta, može izazvati SCAR (engl. *severe cutaneous adverse reactions*) kod bolesnika s varijantom HLA-B*58:01. [16]

3.2.4. Ciljevi (mete) lijekova

Ciljevi, odnosno mete lijekova, podrazumijevaju ciljne molekule na koje lijek utječe. Uglavnom se radi o različitim receptorima – proteinima smješteni na površini stanica ili unutar njih za koje se vežu molekule lijeka, tj. ligandi. Glavna uloga receptora jest oblikovanje staničnog odgovora na podražaj izazvan vezanjem liganda. Varijante sekvence gena koji kodiraju za ciljeve lijekova mogu imati značajan utjecaj na farmakodinamiku lijekova utjecanjem na afinitet receptora prema lijeku, na brzinu aktivacije ili inhibicije odgovora, na signalne putove ili unutarnju signalizaciju, kao i na osjetljivost stanica na djelovanje lijeka. Kao

konačnu posljedicu mogu dovesti do promijenjene količine ciljnog proteina u tijelu ili pak do potpune nemogućnosti vezanja za ciljni protein. [17,18]

3.3. Klinička primjena farmakogenomskog testiranja

Informacije o farmakogenomici uključene su u upute o lijeku za više od 750 različitih lijekova koji se koriste u kliničkoj praksi. [19] Taj broj nastavlja rasti kako se otkrivaju nove farmakogenomske spoznaje. Trenutno, FDA pruža farmakogenomske upute za 430 lijekova. [20] Na internetu su dostupne brojne baze podataka koje obuhvaćaju kliničke smjernice za korištenje lijekova ovisno o nalazu farmakogenomskog testiranja.

PharmGKB (engl. *Pharmacogenomics Knowledgebase*) primjer je takve internetske baze podataka financirane od strane Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* - NIH) koja pruža informacije o tome kako razlike u ljudskom genomu utječu na odgovor na lijekove. Baza prikuplja, uređuje i širi znanje o klinički primjenjivim poveznicama između gena i lijekova te odnosima između genotipa i fenotipa. [19] Koristi smjernice i informacije iz različitih izvora kako bi podržala informiranu i sigurnu primjenu lijekova. Svaki klinički dokaz uključen u ovu bazu podataka sažima povezanost između genotipa i lijeka uz prikaz relevantnih dokaza iz dostupne znanstvene literature te uz dodijeljenu razinu dokaza (engl. *levels of evidence* - LOE) koja označava snagu povezanosti. [21] Razine dokaza gen/lijek povezanosti podijeljene su u šest kategorija: 1A, 1B, 2A, 2B, 3 i 4, pri čemu je važno napomenuti da razina dokaza odražava stupanj pouzdanosti dokaza, ali ne uvijek i preporuku za liječenje ili kliničku važnost.

Kategorija 1A – obuhvaća gen/lijek povezanosti za koje postoje dostupne kliničke smjernice iz relevantnih izvora;

Kategorija 1B – obuhvaća gen/lijek povezanosti za koje postoje snažni dokazi povezanosti, ali ne postoje kliničke smjernice iz relevantnih izvora;

Kategorija 2A – obuhvaća poznate farmakogene koji se nalaze na listi vrlo bitnih farmakogena (engl. *very important harmacogenes* - VIP), a za koje postoji srednja razina dokaza o gen/lijek povezanosti;

Kategorija 2B - obuhvaća gen/lijek povezanosti za koje postoji srednja razina dokaza, ali se za razliku od kategorije 2A ti geni ne nalaze na VIP listi;

Kategorija 3 – obuhvaća gen/lijek povezanosti za koje postoje slabi dokazi temeljeni na jednom ili nekoliko manjih znanstvenih istraživanja koja nisu uspjela reproducirati rezultate

Kategorija 4 - obuhvaća gen/lijek povezanosti za koje nije utvrđena povezanost znanstvenim istraživanjima radovi

3.3.1. Kliničke smjernice za korištenje lijekova nakon farmakogenomskog testiranja

PharmGKB baza podataka objedinjuje podatke svih relevantnih kliničkih smjernica koje olakšavaju interpretaciju farmakogenomskih podataka u donošenju kliničkih odluka. Najčešće navođene smjernice su one objavljene od strane Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), međunarodnog konzorcija znanstvenika i kliničara koji olakšava upotrebu farmakogenomskih testova u zdravstvenoj skrbi pacijenata stvaranjem besplatnih, recenziranih i na dokazima temeljenih detaljnih smjernica za kliničku praksu. CPIC smjernice su dizajnirane kako bi pomogle kliničarima razumjeti kako koristiti dostupne rezultate genetskog testiranja s ciljem optimiziranja terapije lijekovima uz pretpostavku da se genetsko testiranje sve više širi. [22]

CPIC trenutno sadrži 26 smjernica za primjenu lijekova s visokom kliničkom evidencijskom razinom, čvrstim dokazima te snažnom preporukom za kliničku primjenu u vidu prilagodbe

terapije. Za lijekove koji se nalaze na popisu smjernica preporučuje se testiranje pacijenata na navedene alele prije početka terapije ili nakon kratkog vremena bez postizanja željenih rezultata. [22]

Osim CPIC-a, koji prednjači s najvećim brojem kliničkih smjernica - njih 198, PharmGKB prikuplja podatke i od drugih organizacija diljem svijeta, kao što je DPWG (engl. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*). Radi se o skupini koju je „*Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy*“ osnovalo 2005. godine s ciljem razvoja farmakogenetičkih terapijskih preporuka temeljenih na sustavnim pregledima literature te integriranjem tih preporuka u računalne sustave kako bi pomogla liječnicima i ljekarnicima u propisivanju, izdavanju i automatiziranom nadzoru lijekova. [23, 24] Trenutno, DPWG ima 108 kliničkih smjernica. Ostali izvori smjernica uključuju profesionalna društva CPNDS (engl. *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*) i RNPGx (engl. *French National Network of Pharmacogenetics*) te ACR (engl. *American College of Rheumatology*), SEFF/SEOM (engl. *Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology*), CFF (engl. *Cystic Fibrosis Foundation*) i AusNZ (engl. *Australian and New Zealand consensus guidelines*). [19] Kada isključimo CPIC i DPWG ostale organizacije zajedno imaju 28 kliničkih smjernica.

3.4. Farmakogenomsko testiranje u Republici Hrvatskoj i Europi

U Republici Hrvatskoj trenutno ne postoji nacionalni pravilnik koji regulira provođenje farmakogenomskog testiranja. Liječnici i ostali zdravstveni djelatnici moraju se oslanjati na smjernice Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency* - EMA) i ostalih relevantnih međunarodnih organizacija kao orijentire za pravilno upravljanje farmakogenomskim informacijama i primjenom u kliničkoj praksi. EMA je izdala više od 200 uputa za lijekove koje sadrže upozorenja ili informativne informacije o farmakogenetskim svojstvima. Smatraju da je za njih 85 potrebno obavezno testiranje. [19] HZZO svojom odlukom o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja iz 2017. godine pokriva cijenu određenih farmakogenomskih testiranja. [25]

U EU, pristup farmakogenomskom testiranju i njegova implementacija razlikuju se između zemalja, ovisno o zakonskim okvirima, zdravstvenoj politici i dostupnosti resursa. U Njemačkoj je 2022. godine GEKO (njem. *der Gendiagnostik-Kommission*) obnovila svoje smjernice koje ističu da je preduvjet za provođenje farmakogenomskog testiranja opravdana pretpostavka da određena genetska svojstva imaju značaj za indikaciju, individualnu sigurnost i učinkovitost ili doziranje lijeka. Opravdana pretpostavka može proizlaziti iz informacija u stručnim uputama, a zahtijeva prisutnost odgovarajućih znanstvenih ili kliničkih dokaza koji pokazuju povezanost genetskog svojstva s učinkovitošću lijeka ili neželjenom reakcijom na lijek. [26] Trenutne farmakogenomske smjernice bazirane na znanstvenim i kliničkim dokazima formulirane su od strane različitih organizacija, poput prethodno spomenutih CPIC-a, DPWG-a, CPNDS-a i RNPGx-a, igraju važne uloge u kliničkoj praksi. Međutim, standardi za ove smjernice značajno variraju što rezultira razlikama u preporukama. [27] Pravno gledano, postoji značajna razlika hoće li se farmakogenomsko ispitivanje provesti prije početka ili

tijekom terapije. U prvom slučaju veća odgovornost leži na liječniku koji propisuje terapiju jer testiranje mora biti provedeno kako bi se razgraničilo od primjene izvan označene indikacije ili kontraindikacija za terapiju. [26]

3.4.1. Farmakogenomsko testiranje neposredno ponuđeno potrošaču

Genetsko testiranje neposredno ponuđeno potrošaču (engl. *direct to consume testing* - DTC) odnosi se na genetsko testiranje koje se oglašava i nudi izravno potrošačima izvan tradicionalnog zdravstvenog sustava. [40] DTC genetsko testiranje je dostupno za direktnu kupnju u trgovinama ili putem interneta. Najčešće uključuje komplet za prikupljanje uzorka sline, krvi ili drugog biološkog materijala. Potrošač nakon prikupljanja uzorka isti šalje natrag pružatelju usluge testiranja. Potrošač samostalno donosi odluku o testiranju zbog želje za informacijama o svojem zdravstvenom stanju ili rizicima. [41] Negativna strana DTC testova što većina pružatelja usluga testiranja ne provodi genetsko savjetovanje ili mogućnosti specijalizirane individualne interpretacije rezultata. Manjak ovih usluga može potrošaču koji nije educiran otežati čitanje rezultata ili voditi ka pogrešnoj interpretaciji istih. Također, bitno je napomenuti da u većini slučajeva potrošač nema medicinske indikacije za testiranje.

Unatoč sve većoj dostupnosti genetičkog testiranja izravno potrošačima (DTC), trenutno nije jasno kako su takve usluge regulirane u Europi zbog nedostatka posebnih zakona Europske unije ili nacionalnog zakonodavstva koje se bavi ovim pitanjem. Rezultati ukazuju da trenutačno postoji širok spektar zakona vezanih uz genetičko testiranje u Europi. Postoje zemlje (poput Francuske i Njemačke) koje su praktički zabranile DTC genetičko testiranje, dok u drugima (kao što su Luksemburg i Poljska) DTC genetičko testiranje može biti ograničeno općim zakonima, obično vezanim uz zdravstvene usluge i prava pacijenata. [42] Važno je naglasiti da ove zemlje reguliraju isključivo nacionalne DTC genetičke testove i njihova

zakonodavstva nemaju utjecaja na DTC testove koji se nude putem svjetske mreže iz drugih zemalja Europske unije ili Sjedinjenih Američkih Država. [40]

Među DTC genetskim testiranjima možemo pronaći i farmakogenomska testiranja. Promoviraju se kao testovi kojima je svrha saznati da li je određeni lijek prikladan za potrošača. Drugim riječima, test bi trebao pomoći pacijentu u: određivanju najbolje doze lijeka, procjeni djelotvornosti lijeka i procjeni mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava određenog lijeka.

Rezultati farmakogenomskih testiranja mogu dati dragocjene smjernice o individualnom odgovoru na određene lijekove, no ne obuhvaćaju sve moguće interakcije i reakcije organizma na različite terapije. Iako se čini da pristup informacijama o vlastitom genetskom profilu ima prednosti, postoji nekoliko ključnih problema s ovakvim pristupom. Naime, potrošači koji se oslanjaju isključivo na rezultate ovakvih testova mogu biti skloni donošenju odluka o samodoziranju lijekova ili čak skidanju s lijekova bez prethodne konzultacije s liječnikom i liječničkog nadzora. To može dovesti do ozbiljnih problema kao što su neadekvatno doziranje lijeka ili pogrešne kombinacije terapija koje mogu imati ozbiljne posljedice po zdravlje. Dostupnost DTC farmakogenomskih testova predstavlja značajan izazov i problem u suvremenom zdravstvenom okruženju. Ovi testovi omogućuju pojedincima da direktno naruče genetske testove putem interneta bez potrebe za liječničkom preporukom ili nadzorom. Cijene farmakogenomskog testiranja mogu varirati ovisno o pružatelju usluga, vrsti testa, broju gena koji se testiraju i razini informacija koje se pružaju. Obično se kreću od 280 Eura do 850 Eura [28 - 39], ali s napretkom tehnologije i sve nižom cijenom proizvoda testovi postaju sve dostupniji potrošaču. Osim toga, DTC farmakogenomski testovi često nude rezultate u obliku sirovih genetskih podataka koji su često kompleksni i teški za tumačenje bez odgovarajuće stručnosti. Važno je da se DTC farmakogenomsko testiranje shvati kao koristan alat, ali ne kao zamjena za stručno medicinsko savjetovanje. Liječnička procjena i praćenje ostaju ključni faktori u osiguravanju sigurne i učinkovite terapije.

Ovim je diplomskim radom provedeno pretraživanje internetske ponude farmakogenomskih testova u Republici Hrvatskoj i Europi korištenjem Google tražilice u razdoblju od 1.7.2023. do 5.7.2023. Ključne riječi korištene u pretraživanju bile su zasebno u svakom pretraživanju: farmakogenomsko testiranje, farmakogenetsko testiranje, farmakogenomski testovi, farmakogenetski testovi, pharmacogenomic testing in Europe, pharmacogenomic testing, pharmacogenetic testing, pharmacogenetic testing in Europe. Rezultati za svaku ključnu riječ pretraživani su do desete Google stranice. Kriteriji za uključivanje internetske stranice s farmakogenomskom ponudom bili su: poliklinike, tvrtke, obrti, specijalne bolnice, laboratoriji, osiguravajuće kuće, istraživački instituti i ustanove za zdravstvenu njegu koje nude genetičke testove, farmakogenomsko testiranje u Hrvatskoj.

Nakon isključenja duplih internetskih stranica, kao i onih koje ne ispunjavaju kriterije uključivanja u istraživanje, ukupni broj internetskih stranica ponuđača usluga uključenih u obradu rezultata bio je 6 u Hrvatskoj i 6 u Europi (Tablice 1 i 2).

3.4.2. Farmakogenomsko testiranje dostupno u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj postoji šest ponuđača farmakogenomskog testiranja za koje se podaci mogu pronaći internetskim pretraživanjem (Tablica 1). Od toga, podaci su dostupni za dva klinička bolnička centra, tri privatne poliklinike te jednu specijalnu bolnicu.

KBC Sestre milosrdnice u sklopu svojeg odjela za molekularnu dijagnostiku nude farmakogenomsko testiranje za: CYP2C9, VKORC1, CYP2C19, serotonininski transporter (5HTTLPR) i COMT. [30]

KBC Zagreb nudi testove za 19 gena. Na stranicama nisu ponuđene detaljne informacije o tome koje se metode dijagnostike koriste te koje sve varijante sekvence otkrivaju. Također, nije

ponuđen popis lijekova. Geni koji se testiraju u KBC Zagreb uključuju farmakogene iz skupina enzima koji metaboliziraju lijekove, transportera za lijekove i ciljeva lijekova. [33]

Poliklinika Analiza nudi test komercijalnog naziva Farmako Sensor koji, kako navode na internetskoj stranici, analizira 70-ak genetskih varijacija kojim je obuhvaćeno preko 200-ak lijekova (dislipidemija, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti, aritmije, problemi sa zgrušavanjem krvi, bakterijske i gljivične infekcije, migrene, epilepsije, anksioznosti, depresije, psihoze i mnoge druge.) Test se provodi brisom usne šupljine, a rezultati testiranja su dostupni na hrvatskom jeziku u roku od 3 do 4 tjedna. [28]

Poliklinika Labplus na svojim internet stranicama nudi detaljan opis dostupnih pretraga. Ponuđenim testom se analizira aktivnost enzima CYP2C9, CYP2D6 i CYP2C19 te identificira genotipove povezane s enzimskom aktivnošću VKORC-a (kompleks reduktaze vitamin K epoksida) za varfarin. Nadalje, pružaju uvid u genotipizaciju gena IL28B (interleukin 28B) za prognozu odgovora na liječenje hepatitisa C virusnom infekcijom. Osim farmakogena, provodi se i analiza gena BRAF (proto-onkogen B-Raf) i EGFR (receptor za epidermalni faktor rasta) koji su bitni u onkološkoj terapiji. [29]

Poliklinika Synlab nudi test komercijalnog naziva myPGx. Detaljnih informacija o testu nema, ali je navedeno da su lijekovi koji se moraju razmotriti analgetici, antireumatici, antibiotici, antiviroci, antimikotici, antidepresivi, psihotropni, antidijabetici, antikoagulansi, citostatici, inhibitori protonске pumpe, statini, urološki lijekovi i antihipertenzivi. Napomenuto je da je uz test uključeno genetičko savjetovanje. [32]

U specijalnoj bolnici Sv. Katarina dostupno je farmakogenomsko testiranje koje je razvijeno u suradnji s kompanijom OmeOme, *spin-off* tvrtkom američke Mayo Clinic. Ovaj test, nazvan RightMed®, predstavlja, kako navode, „sveobuhvatnu analizu farmakogenetskih varijanti koje

su godinama razvijane“. Test analizira 25 gena i pruža informacije o tome koji su lijekovi najučinkovitiji za pacijenta, a koji nisu. Pruža informacije o farmakološkom odgovoru na više od 300 lijekova koji se koriste za liječenje različitih medicinskih stanja. U okviru testa analiziraju se i geni koji kodiraju faktore koagulacije (Faktor II i Faktor V) te metilen tetrahidrofolat reduktazu (MTHFR), što omogućuje procjenu genetskog rizika za razvoj tromboembolijskih događaja. [31]

Pružatelj farmakogenomskog testiranja	Farmakogeni
KBC Sestre milosrdnice	CYP2C9, VKORC1, CYP2C19, 5HTTLPR i COMT
KBC Zagreb	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6, DPYD, TPMT, NAT2, UGT1, UGT2, ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLCO1B1, SERT, DAT, VKORC1, 5-HTR, DRD2, AGTR1
Poliklinika Analiza	Podaci nedostupni
Poliklinika Labplus	BRAF, EGFR, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, VKORC, IL28B
Poliklinika Synlab	Podaci nedostupni
Specijalna bolnica Sv. Katarina	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, COMT, DPYD, DRD2, F2, F5, GRIK4, HLA-A3101, HLA-B5701, HLA-B5801, HTR2A, HTR2C, IL28B, MTHFR, NUDT15, OPRM1, SLC6A4, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1

Tablica 1. Farmakogenomski testovi dostupni internetskim pretraživanjem u Republici Hrvatskoj

3.4.3. Farmakogenomsko testiranje dostupno u Europi

Svi testovi koji su pronađeni internetskim pretraživanjem su testovi neposredno ponuđeni potrošaču (engl. *direct to consume testing* - DTC). Kao što je prethodno navedeno, način provođenja farmakogenomskog testiranja i zakonske smjernice povezane s protokolom i indikacijama za testiranje razlikuju se od države do države. Detalji o testiranjima koje pokriva zdravstveno osiguranje nisu dostupni internetskim pretraživanjem. Internetskim pretraživanjem provedenim ovim diplomskim radom pronađeno je šest ponuđača farmakogenomskog testiranja u Europi (Tablica 2).

23andme je dostupan u Danskoj, Finskoj, Irskoj, Nizozemskoj, Švedskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu. Nudi kvalitativno genotipiziranje za otkrivanje 3 varijante u genu CYP2C19 (*2 (c.681G>A), *3 (c.636G>A) i *17 (c.-806C>T)), 2 varijante u genu DPYD (*2A (c.1905+1G>A) and D949V (c.2846A>T)) i 1 varijantu u genu SLCO1B1(c.521T>C). [34]

Confido panel uključuje 27 gena i nudi informacije za 200 različitih lijekova. Panel uključuje gene čije varijacije utječu na metabolizam lijekova koji se propisuju svakodnevno. Također, obuhvaća gene odgovorne za metabolizam većine psihijatrijskih lijekova. Ne pružaju genetičko savjetovanje, ali preporučuju da se pacijent posavjetuje s doktorom oko rezultata testa. Točnih informacija o kojim genima se radi nema. [35]

Iako se kod Mayo klinike radi o tvrtki iz SAD-a, imaju svoju podružnicu u Ujedinjenom Kraljevstvu. Za razliku od ViennaLaba, koji testove nudi samo u sklopu panela, Mayo klinika nudi panele, ali i pojedinačne testove. Pružaju testove za analizu sedam citokrom P450 enzima: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 i CYP3A5. Testiraju varijante genotipa HLA-B*57:01 i HLA-B*58:01 te HLA-B*15:02 i HLA-A*31:01 u sklopu „*Carbamazepine Hypersensitivity Pharmacogenomics*“ testa. „*Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype*“ (DPYDQ) i „*DPYD Full Gene Sequencing*“ (DPYDG) testovi

određuju varijantu genoma DPYD gena. Nadalje, pružaju „*Focused Pharmacogenomics*“ (PGXQP) panel koji pruža analizu više gena povezanih s postojanjem farmakološki bitnih varijacija. Sveukupno se testira 9 gena: sedam citokrom P450 enzima, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 i CYP3A5 te genetičke varijacije SLCO1B1 i VKORC1. „*Psychotropic Pharmacogenomics Gene Panel*“ (PSYQP) panel pruža analizu gena koji su povezani s učinkom lijekova koji se koriste kod psihijatrijskih poremećaja, dok „*Thiopurine Methyltransferase (TPMT) and Nudix Hydrolase (NUDT15) Genotyping*“ analizira varijacije NUDT15 i TPMT gena. „*UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 TA Repeat Genotype*“ testira aktivnost UGT1A1 gena, tj. broj ponavljanja tiamin-adenin (TA) u sekvenci gena. „*Warfarin Response Genotype*“ test pruža informacije o varijacijama genoma za CYP2C9 i VKORC1 koji mogu utjecati na terapiju varfarinom. Osim navedenog, dostupna je i analiza varijacija SLCO1B1 gena koji kodira transporter na stanicama hepatocita, a bitan je za terapiju statinima. [36]

Myogenes nudi dva različita komercijalna testa, „*The psychiatric pharmacogenetics test*“ i „*The pharmacogenetics test*“. Prvi test pruža tvrtka Genomind. Panel testira varijante sekvence 24 gena koji sudjeluju u farmakodinamici i farmakokinetici lijekova. Na stranicama je prikazano samo 15 gena na kojima se testiraju varijante sekvence. To su: SLC6A4, HTR2A, BDNF, COMT, MC4R, HLA-A 31:01, HLA-B 15:02, MTHFR, A1298C, C677T. Drugi test je prilagođen kako bi pomogao u liječenju psihijatrijskih stanja, uključujući depresiju, anksioznost, OKP, ADHD, bipolarni poremećaj, autizam, PTSP, shizofreniju, kroničnu bol... Za ovaj test dostupne informacije su vrlo ograničene – nisu uopće navedeni geni koje bi panel trebao testirati. [37]

Questdiagnostics je također američka tvrtka koja ima sustav za prikupljanje uzoraka u Europi te ih šalje u svoje laboratorije u SAD-u. Nudi farmakogenomske panele koji pružaju informacije za više od 40 gena. Ne nude informacije za specifične lijekove ili skupine lijekova. Promoviraju

puni panel kao „panel koji je posebno koristan za pacijente koji uzimaju više lijekova koji bi inače morali raditi više panela“. Točne informacije o kojim se genima radi nisu pronađene. Kao uzorak prihvaćaju krv, slinu i tkivo bukalne sluznice. Rezultati dolaze u roku od 7 do 14 dana. [38]

ViennaLab pruža liniju panela pod nazivom *RealFast*[™] i *StripAssay*[®]. Paneli analiziraju aktivnost citokrom P450 enzima CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 te varijacije genoma za humane leukocitne antigene HLA-A*31:01, HLA-B*15:02 i HLA-B*57:01. *IL28B* test omogućuje analizu gena IL28B (interleukin 28B) kako bi se predvidjela reakcija pacijenta na liječenje infekcije hepatitisom C, a varijacije MTHFR gena mogu dovesti do hiperhomocisteinemije i povećanog rizika za nuspojave kod terapije metotreksatom. *PGX-5FU XL* analizira aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), tj. varijacije genoma za DPYD gen. *PGX-HIV* je panel koji može pomoći kod infekcije HIV-om, tj. određivanje terapije. Vrlo djelotvorna terapija za retrovirus je HAART (engl. *highly active antiretroviral treatment*). Njezina učinkovitost može ovisiti o funkcijama MDR1 (engl. *multidrug transporter P-glycoprotein 1*), CYP2D6 (engl. *cytochrome P450 isozyme 2D6*) i CCR5 (engl. *C-C chemokine receptor 5*) gena koje možemo odrediti pomoću dostupnog panela. *PGX-Thrombo* panel se sastoji od evaluacije varijacije genoma za VKORC1 i CYP2C9 enzime koji su bitni kod metabolizma varfarina. Tiopurin metiltransferaza enzim je koji inaktivira tiopurinske spojeve, a *PGX-TPMT* panel analizira varijante sekvence enzima koje imaju smanjenu aktivnost. Analizom SLCO1B1 gena pacijentima s c.521C genotipom prilagođava se terapija simvastatinom jer imaju veći rizik od miopatije i rabdomiolize. Osim farmakogenomskog testiranja dostupne su analize varijante sekvence onkogeno BRAF (proto-onkogen B-Raf), EGFR (receptor za epidermalni faktor rasta), KRAS (engl. *kirsten rat sarcoma virus*) i NRAS (engl. *neuroblastoma rat sarcoma virus*). Njihovom analizom možemo bolje odrediti ciljanu terapiju za određeni tumor i utjecati na uspješnost terapije. [39]

Pružatelj farmakogenomskog testiranja	Farmakogeni
23andme	CYP2C19, DPYD i SLCO1B1
Confido	Podaci nedostupni
Mayo clinic	CARBR, DPYD, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, HLA-A3101, HLA-B1502, HLA-B5701, HLA-B5801, DPYD1, DPYDG, PGXQP, HL57R, HL58R, PSYQP, SLC1Q, TPNUQ, U1A1Q, WARSQ
Myogenes	Podaci nedostupni
Questdiagnostics	12q15, ABCB1, ABCG2, ADRA2A, ALDH2, ANKK1, BDNF, C11orf65, CEP72, COMT, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, DBH, DPYD, DRD2, F5, G6PD, GRIK1, GRIK4, GRIN2B, HLA-A*31:01, HLA-B*15:02, HLA-B*57:01, HLA-B*58:01, HTR2A, HTR2C, IFNL3, MTHFR, NUDT15, OPRM1, SLC6A4, SLC47A2, SLCO1B1, TPMT, UGTA1A, UGT2B15, VKORC1
ViennaLab diagnostics	CYP2C9, HLA-A3101, HLA-B1502, HLA-B5701, IL28B, MTHFR, DPYD, CYP2C19, CYP2D6, CCR5, MDR1, VKORC1, TPMT, SLCO1B1

Tablica 2. Farmakogenomski testovi dostupni internetskim pretraživanjem u Europi

4. Rasprava

Farmakogenomski testovi u Hrvatskoj i Europi imaju slične ciljeve i svrhe, a to je pružanje personalizirane terapije temeljene na genetskim karakteristikama pacijenta. Ipak, postoji razlika u dostupnosti testova, rasponu testiranih gena i broju lijekova obuhvaćenih testom. Iako se za određene panele ne mogu pronaći precizne informacije o testiranim genima i varijacijama genoma, Europa pruža bogatiju paletu farmakogenomskih testova.

Internetskim pretraživanjem provedenom u razdoblju od 01.07.2023. do 05.07.2023. godine pronađeno je 6 ponuđača usluga farmakogenomskog testiranja u Republici Hrvatskoj i 6 u Europi. Na temelju dostupnih informacija, Europa ima bogatiju ponudu farmakogenomskih testova u usporedbi s Republikom Hrvatskom. Broj ponuđenih testova je veći, a ustanove u Europi, posebno veće zdravstvene ustanove i istraživački centri, imaju širi spektar testiranih gena i varijacija genoma koji se odnose na različite terapije. Hrvatska također ima nekoliko ponuđača farmakogenomskih testova koji su ukorak s Europskim ponuđačima, ali većina ima ponudu koja je manja i manje detaljna u odnosu na europske kolege.

Nedostatak jasnih smjernica i protokola za ponudu farmakogenomskih testiranja, zajedno s problemom pokrivanja troškova od strane zdravstvenih osiguranja, stvaraju izazovnu dinamiku u sferi farmakogenetike, ne samo za pacijenta već i za zdravstvene djelatnike. Kliničari i zdravstveni stručnjaci često se suočavaju s pitanjem kada i kome preporučiti farmakogenomsko testiranje. Istraživanje iz Kanade pokazalo je da, iako su zdravstvene vlasti postavile farmakogenomske upute na oznake stotina lijekova, upotreba farmakogenomskog testiranja u kliničkoj praksi ostaje rijetka. Razlozi koji objašnjavaju sporo usvajanje farmakogenomskog testiranja u klinikama uključuju: nedovoljno poznavanje farmakogenomskih testova od strane zdravstvenih djelatnika, troškove povezane s testiranjem, vremenska ograničenja, nedostatak

jasnih kliničkih smjernica, nedostatak lako dostupnih testova i nekoliko etičkih razmatranja.

[43]

U Hrvatskoj, farmakogenomski testovi su dostupni u specijalnoj bolnici Sv. Katarina, KBC-u Zagreb, Poliklinici Labplus, Poliklinici Analiza, Synlab i KBC-u Sestre milosrdnice. Sv. Katarina nudi najopširniji test, RightMed®, koji analizira 25 gena i informacije za više od 300 lijekova. Nakon njih nalazi se poliklinika Analiza sa 70-ak genetskih varijacija koje obuhvaćaju preko 200 lijekova. Ostali ponuđači imaju testove s manjim obuhvatom gena i lijekova, a informacije o nekim testovima nisu potpuno dostupne, kao što je to npr. u slučaju Synlaba. Iako KBC Zagreb ima detaljnije informacije, možemo pronaći o kojih se 19 gena radi, ali nemamo informacije koje varijante sekvence genoma ispituju. Sličnu situaciju imamo i s KBC-om Sestre milosrdnice gdje postoje samo navedeni geni (preciznije, njih pet). Poliklinika Labplus radi ispitivanja na sedam gena. Za razliku od većine ponuđača, na njihovim stranicama mogu se pronaći informacije koje varijante genoma testiraju. Poliklinika Labplus se ističe po ponudi analize EGFR i BRAF gena. Jedina druga ustanova u Hrvatskoj koja nudi takvu analizu je KBC Zagreb.

U Europi, farmakogenomski testovi su općenito šire dostupni, posebno u većim zdravstvenim ustanovama i istraživačkim centrima. Postoji veći broj testova koje pacijenti mogu učiniti, a neki od njih su Confido panel i "the psychiatric pharmacogenetics test". Ovi paneli pružaju približno istu količinu informacija kao i paneli u Hrvatskoj. Tako Confido nudi analizu 27, Myogenes 24, a specijalna bolnica Sv. Katarina 25 gena. Jedna od iznimaka je 23andme koji pruža manje informacija i od ponuđača u Hrvatskoj.

Broj varijanti sekvence nekog gena koji se mogu testirati varira od ponuđača do ponuđača usluge. U Hrvatskoj se mogu pronaći klinike kao poliklinika Labplus koja nudi analizu dvije varijante CYP2C9 gena, 2* i 3* kao i ViennaLab u Europi. Za razliku od njih, Mayo klinika

nudi 22 varijante sekvence za CYP2C9 gen, a Sv. Katarina sedam. Mayo klinika ima najveći broj gena i varijanti sekvence koje pacijent može testirati. Kao jedini nedostatak može se smatrati manjak analize gena koji mogu utjecati na terapiju tumora.

Specifično za Europsko tržište je pojava Američkih tvrtki koje imaju svoje podružnice u Europi. U sklopu pretraživanja interneta pronađene su dvije takve tvrtke – Questdiagnostics i Mayo klinika. Nadalje, često se događa da ponuđači farmakogenomskih testova nude iste panele samo pod drugim nazivom. Tako, na primjer, Mayo klinika pruža „*Warfarin Response Genotype*“, a ViennaLab PGX-Thrombo. Oba panela analiziraju iste gene i varijante sekvence koje utječu na terapiju varfarinom

U svakom slučaju, farmakogenomske informacije postaju sve važnije za optimizaciju terapije i smanjenje neželjenih reakcija na lijekove. Njihova primjena pruža mogućnost prilagodbe terapije prema genetskom profilu pacijenta što može poboljšati kliničke ishode i smanjiti troškove zdravstvene skrbi. Tako, na primjer, rezultati genetičkog testiranja CYP2D6 i CYP2C19 gena za antidepresive i antipsihotike upućuju na moguće poboljšanje ishoda kod pacijenata nakon farmakogenomskog testiranja. Ipak, potrebno je provesti više istraživanja kako bi se precizno procijenila stvarna korist farmakogenetike u kliničkoj praksi. [44] Nprestano se provode nove studije, kao što je primjerice projekt PSY-PGx (engl. - *Psychiatric - Pharmacogenomics*) koji financira Europska unija te dolazi do promjena u smjernicama. [45]

5. Zaključak

Klasični pristup u farmakoterapiji često nije dovoljno individualiziran što može rezultirati različitim neželjenim posljedicama uzimanja lijekova. Nuspojave lijekova, kao najčešća neželjena posljedica farmakoterapije, često su povezane s težim komplikacijama i većim troškovima zdravstvene skrbi. Integracija farmakogenomike u zdravstvenu skrb omogućuje prilagođavanje terapije specifičnim genetskim karakteristikama pojedinca što može rezultirati sigurnijom i učinkovitijom terapijom. Personalizirana medicina temeljena na farmakogenomskim saznanjima također ima ključnu ulogu u razvoju budućih terapija.

Genetičke varijacije određenih gena mogu utjecati na metabolizam, transport, ciljne receptore lijekova te funkciju HLA gena. Ove promjene mogu izmijeniti farmakokinetiku (način na koji lijek cirkulira u tijelu) i farmakodinamiku (način na koji lijek djeluje na ciljne receptore) lijekova. Da bismo bolje razumjeli kako će lijek djelovati kod određenog pojedinca, može se provesti farmakogenomsko testiranje. Cilj farmakogenomskog testiranja je stvaranje personalizirane strategije liječenja koja minimizira komplikacije i nuspojave lijekova te optimizira doziranje za svakog pojedinca. Najčešća metoda testiranja je sekvenciranje sljedeće generacije (NGS), a može se provesti kao analiza pojedinačnog gena ili kao panel, tj. istovremena analiza više gena. Osim testiranja u sklopu tradicionalnog zdravstvenog sustava današnjem potrošaču dostupna su i genetska testiranja neposredno ponuđena potrošaču (DTC genetska testiranja). Ovakva testiranja omogućuju potrošaču da sami prikupe uzorke i pošalju ih na analizu bez medicinske indikacije. Većina pružatelja usluga DTC-a ne provodi genetsko savjetovanje ili mogućnosti specijalizirane individualne interpretacije rezultata što potrošaču koji nije educiran može otežati čitanje rezultata ili voditi ka pogrešnoj interpretaciji istih. Nadalje, osobe koje se oslanjaju isključivo na rezultate DTC-a mogu sami sebi dozirati lijekova ili čak odlučiti prestati s primjenom lijekova bez prethodnog savjetovanja s liječnikom ili

medicinskim stručnjakom. Ovakvim ponašanjem pojedinci si potencijalno mogu ozbiljno narušiti zdravstveno stanje i izazvati ozbiljne komplikacije zbog pogrešnog doziranje lijekova ili neprikladnog kombiniranje terapija.

Iako postoji razlika u dostupnosti i obuhvatu testova, farmakogenomski testovi imaju važnu ulogu u pružanju personalizirane terapije i boljem razumijevanju odgovora na lijekove temeljenog na genetskim varijacijama. Uspješna integracija farmakogenomskih testova u rutinsku kliničku praksu trebao bi biti naš sljedeći korak. Nedostatak standardiziranih pristupa i terminologije u procesima kliničkog laboratorija, naručivanju testova i priopćavanju rezultata testova svi ometaju ovaj radni tok. [46]

6. Sažetak

Farmakogenomsko testiranje obuhvaća ispitivanje utjecaja različitih varijanti sekvence gena na farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova. Cilj ovakve vrste genetičkog testiranja jest procjena individualnog odgovora na lijekove, predviđanje i izbjegavanje nuspojava te prilagodba doze. Pristup farmakogenomskom testiranju uglavnom uključuje: identifikaciju pacijenta, uzimanje biološkog materijala, provođenje odabranog farmakogenomskog testa, analizu dobivenih rezultata, pregled i interpretaciju rezultata od strane stručnog liječnika, te individualizaciju strategije liječenja. Klinička primjena farmakogenomskog testiranja podrazumijeva praćenje specifičnih kliničkih smjernica za primjenu lijekova nakon farmakogenomskog testiranja. Pri tome liječnicima uvelike pomažu dostupne internetske baze podataka, koje objedinjuju sve relevantne kliničke smjernice temeljene na znanstvenim dokazima. U pojedinim državama Europske Unije, uključujući i Republiku Hrvatsku, pristup i klinička implementacija farmakogenomskog testiranja razlikuju se ovisno o zakonima, zdravstvenoj politici i dostupnosti resursa. Ovim je diplomskim radom proveden pregled i usporedba internetske ponude farmakogenomskih testiranja u Republici Hrvatskoj i Europi. Na temelju dostupnih informacija, Europa ima bogatiju ponudu farmakogenomskih testova u usporedbi s Republikom Hrvatskom. Neovisno o tome, svaki farmakogenomski test ima važnu ulogu u individualizaciji terapije te olakšava razumijevanje odgovora na lijekove temeljenog na genetskim varijacijama.

Ključne riječi: farmakogenomsko testiranje, kliničke smjernice, varijante sekvence

7. Summary

Pharmacogenomic testing involves examining the impact of different gene sequence variants on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs. The goal of this type of genetic testing is to assess an individual's response to medications, predict and avoid side effects, and adjust dosages accordingly. The approach to pharmacogenomic testing generally includes: patient identification, collection of biological material, performing the selected pharmacogenomic test, analysis of the obtained results, overview and interpretation of the results by a specialized physician, and individualization of the treatment strategy. The clinical use of pharmacogenomic testing involves following specific clinical guidelines for administration of medicine after pharmacogenomic testing. Physicians are at that greatly assisted by available online databases that consolidate all relevant evidence-based clinical guidelines. In various European Union countries, including the Republic of Croatia, access to and the clinical implementation of pharmacogenomic testing differ depending on laws, health policies, and resources availability. This graduation thesis provides an overview and comparison of the online offers of pharmacogenomic testing in the Republic of Croatia and Europe. Based on available information, Europe offers a richer selection of pharmacogenomic tests compared to the Republic of Croatia. Regardless, each pharmacogenomic test plays a crucial role in therapy individualization and facilitates the understanding of drug responses based on genetic variations.

Keywords: pharmacogenomic testing, clinical guidelines, sequence variants

8. Literatura

1. Rambousek, L. Genetičko testiranje izravno ponuđeno potrošaču u Republici Hrvatskoj [Internet]. 2022 [Citirano 02.07.2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:413239>
2. Zhu, J, N. Weingart, S. Prevention of adverse drug events in hospitals [Internet]. 2022 [Citirano 01.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-adverse-drug-events-in-hospitals#H31685292>
3. Božina, N, Pejnović, L. (2013). Farmakogenetika u kliničkoj praksi – preporuke i smjernice Smjernice za kliničku praksu, *Paediatr Croat.* 57, 318-330. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.13112/PC.2013.4>
4. K. A. Malsagova i sur. ,Pharmacogenetic Testing: A Tool for Personalized Drug Therapy Optimization [Internet] 2020. [Citirano 01.07.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765968/>
5. Mrkus, V. Suvremene metode farmakogenomike [Internet]. 2022 [Citirano 02.07.2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:662394>
6. Van der Lee, M, Kriek, M, Guchelaar, H-J, J. Swen, J. Technologies for Pharmacogenomics: A Review [Internet]. 2020 [Citirano 02.07.2023.]. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/genes11121456>
7. Behjati, S, S. Tarpey, P. What is next generation sequencing? [Internet]. 2013 [Citirano 01.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841808/>
8. Beedanagari, S, John, K. Next Generation Sequencing [Internet]. 2022 [Citirano 03.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/next-generation-sequencing>
9. Topić, E. i Primorac, D. (2019). Farmakogenomika: značenje za medicinu u sljedećim desetljećima. *Zbornik sveučilišta Libertas*, 4 (4), 231-251. Dostupno na: <https://hrcaak.srce.hr/226970>
10. L. Aquilante, C, Zineh, I, L. Beitelshees, A, Y. Langae, T. Common laboratory methods in pharmacogenomics studies [Internet]. 2006 [Citirano 03.07.2023.]. Dostupno na: <https://doi.org/10.2146/ajhp060068>
11. Ištvanović, J. Primjena i značaj analize polimorfizma jednog nukleotida [Internet]. 2017 [Citirano 02.07.2023.]. Dostupno na: <urn:nbn:hr:181:854896>
12. Cai, W, Liu, Z, Miao, L, Xiang, X. (2020). Pharmacogenomics in Precision Medicine From a Perspective of Ethnic Differences-Springer Singapore 1, 1-19, 11, 201-218.
13. Phang-Lyn, S, A. Llerena, V. Biochemistry, Biotransformation [Internet]. 2023 [Citirano 02.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544353/>

14. Komljenović, S. Farmakogenetska načela liječenja i preporuke za njihovu primjenu u kliničkoj praksi [Internet]. 2017 [Citirano 02.07.2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:500729>
15. J. M. Anaya, Y. Shoenfeld, A. Rojas-Villarraga, R. A. Levy, R. Cervera (2013). Autoimmunity From Bench to Bedside [Internet] El Rosario University Press Bogota (Colombia). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/>
16. Pers, J. Genetic Determinants in HLA and Cytochrome P450 Genes in the Risk of Aromatic Antiepileptic-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions [Internet]. 2021 [Citirano 02.07.2023.]. Dostupno na: [10.3390/jpm11050383](https://doi.org/10.3390/jpm11050383)
17. Marc, J. Pharmacogenetics of Drug Receptors [Internet]. 2008 [Citirano 01.07.2023.]. 2008; 19(1):48-53. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975341/>
18. S. Hauser, A. Chavali, S. Masuho, I. J. Jahn, L. A. Martemyanov, K. E. Gloriam, D. M. Babu, M. Pharmacogenomics of GPCR Drug Targets [Internet]. 2017 [Citirano 03.07.2023.]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.033>
19. PharmGKB [Internet] [citirano 01.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/labels>
20. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Internet]. [Citirano 05.07.2023.] Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
21. Whirl-Carrillo, M, Huddart, R, Gong, L, Sangkuhl, K, F. Thorn, C, Whaley, R, E. Klein, T. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine [Internet]. 2021 [Citirano 03.07.2023.]. 2021; 110(3):563-572. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8457105/>
22. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium [Internet]. 2022 [Citirano 01.07.2023.] Dostupno na: <https://cpicpgx.org/>
23. Swen JJ i sur. Pharmacogenetics: From Bench to Byte— An Update of Guidelines. Clinical Pharmacology & Therapeutics; [Internet] 2011; 89:662–673 [Citirano 25.8.2023.]; Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.34>
24. Carin A. T. C. Lunenburg i sur. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0540-0>
25. HZZO: Odluku o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja 2017 [Internet] [citirano 27.8.2023.] https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2017_06_56_1235.html
26. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei

- einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG 2022. [Internet] [citirano 27.8.2023.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03559-2>
27. Guo C, Xie X, Li J, et al. Pharmacogenomics guidelines: Current status and future development. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019;46:689–693. [Internet] [citirano 27.8.2023.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13097>
 28. Poliklinika Analiza: Pharmaco sensor genetska osobna karta lijekova [Internet]. [Citirano 04.07.2023.]. Dostupno na:
 29. Poliklinika Labplus [Internet] [Citirano 03.07.2023.]. Dostupno na: <https://poliklinika-labplus.hr/>
 30. KBC Sestre milosrdnice [Internet] [Citirano 03.07.2023.] Dostupno na: <https://www.kbcm.hr/zavodi/klinicki-zavod-za-kemiju/klinicka-jedinica-za-molekularnu-dijagnostiku/>
 31. Specijalna bolnica Sv. Katarina [Internet]. [Citirano 05.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.svkatarina.hr/>
 32. Synlab [Internet]. [Citirano 05.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.synlab.hr/genski-testovi/mypgx-farmakogenetika-personalizirana-medicina>
 33. Klinički bolnički centar Zagreb [Internet]. [Citirano 05.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.kbc-zagreb.hr/>
 34. 23 and me [Internet]. [Citirano 05.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.23andme.com/test-info/pharmacogenetics/>
 35. Confido [Internet]. [Citirano 05.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.confido.ee/en/tests-and-procedures/analyses/analysis-packages/pharmacogenetic-testing/>
 36. Mayo Clinic Laboratories: Genetics and Pharmacogenomics catalog [Internet]. [Citirano 05.07.2023.]. Dostupno na: <https://genetics.testcatalog.org/search?q=%22mml-pgx%22&sort=alpha>
 37. Myogenes [Internet]. [Citirano 05.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.myogenes.com/our-tests/the-pharmacogenetics-test/>
 38. Quest diagnostics Ireland [Internet]. [Citirano 04.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.questdiagnostics.com/our-company/international-locations/ireland>
 39. Viennalab [Internet]. [Citirano 04.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.viennalab.com/products/pharmacogenetics>
 40. Vrecar, I, Peterlin, B, Teran, N, Lovrecic, L. Direct-to-consumer testing in Slovenia: availability, ethical dilemmas and legislation [Internet]. 2015 [Citirano 01.07.2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672471/>
 41. Madej, M, Sasiadek, M, Witt, M. Genetic testing-whether to allow complete freedom? Direct to consumer tests versus genitiv tests for medical purposes [Internet]. 2022 [Citirano 02.07.2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34826052/>

42. Kalokairinou, L., Howard, H.C., Slokenberga, S. et al. Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape [Internet] *J Community Genet* 9, 117–132 [citirano 27.8.2023.] Dostupno na: [10.1007/s12687-017-0344-2](https://doi.org/10.1007/s12687-017-0344-2)
43. Frigon MP, Blackburn ME, Dubois-Bouchard C, et al Pharmacogenetic testing in primary care practice: opinions of physicians, pharmacists and patients. *Pharmacogenomics* 2019; 20:589–598 [Internet] [citirano 27.8.23.] Dostupno na: [10.2217/pgs-2019-0004](https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0004)
44. Lucas M. Walden, Eva J. Brandl, Arun K. Tiwari, Sheraz Cheema, Natalie Freeman, Nicole Braganza, James L. Kennedy, Daniel J. Müller Genetic testing for CYP2D6 and CYP2C19 suggests improved outcome for antidepressant and antipsychotic medication, *Psychiatry Research*, Volume 279, 2019, Pages 111-115, ISSN 0165-1781, [Internet] [citirano 27.8.23.] Dostupno na <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.055>.
45. A New Intervention for Implementation of Pharmacogenetics in Psychiatry 2021. [Internet] [citirano 27.8.23.] Dostupno na: <https://cordis.europa.eu/project/id/945151>
46. E. Caudle, K, J. Keeling, N, E. Klein, T, Whirl-Carrillo, M, M. Pratt, V, M. Hoffman, J. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward [Internet]. 2018 [Citirano 03.07.2023.]. Dostupno na: [10.2217/pgs-2018-0028](https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0028)

9. Životopis

Marko Ban rođen je 06.05.1997.godine u Zaboku. Gimnaziju u Zlataru upisuje 2012. godine, a srednjoškolsko obrazovanje završava 2016. godine. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu u Rijeci upisuje akademske godine 2016./2017.