

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci

40. simpozij

PERSONALIZIRANA MEDICINA
Pogled u budućnost



4. prosinca 2019.
u 11,00 sati

Knjižnica Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti
Zagreb, Trg Josipa Jurja Strossmayera 14

Informacije

Željana Mikovčić, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci,
Radmile Matejčić 2, 51 000 Rijeka
tel. 051 584 826, e-pošta: rimed@hazu

P R O G R A M
OTVARANJE SKUPA
(11,00 – 11,30)

Pozdravne riječi

Akademik Davor Miličić, potpredsjednik Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb

Akademik Zvonko Kusić, predsjednik Upravnoga odbora - Zaklada HAZU, Zagreb

Akademkinja Vida Demarin, tajnica Razreda za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb

Uvodno slovo

Akademik Daniel Rukavina, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, voditelj Zavoda za biomedicinske znanosti u Rijeci, Rijeka

Kratki prikaz šestogodišnjeg djelovanja Zavoda

11,30 – 12,00 h

I. PREDSTAVLJANJE KNJIGE

Predsjed: Vida Demarin

**PERSONALIZED MEDICINE IN HEALTHCARE SYSTEMS – LEGAL, MEDICAL
AND ECONOMIC IMPLICATIONS**

Izdavač: Springer Nature Ag Switzerland 2019

**Urednici: Nada Bodiroga Vukobrat, Daniel Rukavina,
Krešimir Pavelić i Gerald G. Sander**

Zbornik radova sa 21. simpozija HAZU Zavoda za biomedicinske znanosti u Rijeci održanog 20. i 21. studenoga 2017. godine

Riječ urednika:

Akademik Daniel Rukavina, voditelj, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci, Rijeka
Prof. dr. sc. Krešimir Pavelić, dekan, Medicinski fakultet Sveučilišta Jurja Dobrile, Pula

Stanka za kavu: 12,00 – 12,30

12,30 – 14,30 h

II. POGLED U BUDUĆNOST

Predsjedaju: Dragan Primorac i Iva Dekaris

Prof. dr. sc. Dragan Primorac, Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zabok
Personalizirana i regenerativna medicina: novi iskoraci u liječenju osteoartritisa

Prof. dr. sc. Gordan Lauc, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Glikani kao supragenomski markeri u personaliziranoj medicini

Prof. dr. sc. Iva Dekaris, Specijalna bolnica za oftalmologiju Svjetlost, Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Personalizirane intra-okularne leće u kirurgiji katarakte i refraktivnoj kirurgiji

Prof. dr. sc. Viktor Peršić, Thalassotherapia Opatija - Klinika za liječenje, rehabilitaciju i prevenciju bolesti srca i krvnih žila, Opatija i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Personalizirana kardiološka rehabilitacija

III. ZAVRŠNA RIJEČ: Daniel Rukavina

Znanstveni i organizacijski odbor

Daniel Rukavina, predsjednik

Krešimir Pavelić, Iva Dekaris

**Personalizirana i regenerativna medicina:
novi iskoraci u liječenju osteoartritisa**

**Dragan Primorac^{1,2,3,4,5,6,7,8}, Damir Hudetz^{1,9}, Igor Borić^{1,2,4}, Eduard Rod^{1,2},
Željko Jeleč^{1,2,10}, Trpimir Vrdoljak^{1,2}, Martina Šlaj^{11,12}, Andrea Skelin¹**

¹Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zagreb

²Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

³Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

⁴Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split

⁵Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

⁶Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

⁷Eberly College of Science, The Pennsylvania State University, PA, SAD

⁸University of New Haven, CT, SAD

⁹Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb

¹⁰Sveučilište Sjever, Varaždin

¹¹Zavod za ortodonciju, KBC Zagreb, Zagreb

¹²Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Osteoarthritis je degenerativna bolest koja zahvaća do 50% populacije starije od 60 godina i predstavlja velik ekonomski teret za zdravstveni sustav. To je bolest u čijoj se podlozi nalazi oštećenje zglobne hrskavice zbog čijeg gubitka dolazi do preraspodjele opterećenja na druge hrskavične komponente koljena, te značajnog trenja površinskih slojeva subhondralne kosti što u konačnici dovodi do disfunkcije zglobova. Hijalina hrskavica je avaskularna, aneuralna i alimfatična, a njena prehrana se odvija isključivo putem difuzije iz sinovijalne tekućine. Jedini period tijekom kojeg hijalina hrskavica dobiva hranu putem subhondralnih krvnih žila je u period njenog razvoja. Početna oštećenja hrskavice, na žalost, ne dovode do nastanka boli, kako zbog nedostatka krvnih žila (nedostatak upalnog odgovora) tako i zbog nedostatka osjetnih živaca, što predstavlja ozbiljan klinički problem u prevenciji razvoja osteoartritisa (OA). No, s vremenom, progresija oštećenja hrskavice, prvenstveno stvaranjem erozija, točnije vertikalnih procjepa hrskavice, dovodi do njene daljnje degeneracije, ali i nastajanja fragmenata hrskavice koji plutaju u sinovijalnoj tekućini, što u konačnici pokreće citokinski odgovor i nastanak upalne reakcije sinovijalne membrane zglobne čahure te stvaranje prvih kliničkih znakova upale, otoka i boli. Prilikom gubitka pokrova hrskavice, dolazi do značajnog trenja površinskih slojeva subhondralnih kostiju koje su sada u međusobnom kontaktu, te posljedičnog nastajanja disfunkcije zglobova, tipično za osteoarthritis (OA). Liječenje OA, dugo se vremena temeljilo isključivo na liječenju boli i u najtežim slučajevima ugradnji totalne endoproteze. Rezultati naših nedavnih istraživanja su pokazali da intraartikularna aplikacija autolognog mikrofragmentiranog masnog tkiva koje sadrži stromalnu vaskularnu frakciju te pripadajuće stanice (progenitore endotelne stanice, pericite, supraadventicijske adipozne stromalne stanice (SA-ASC) te u manjem broju zrele endotelne stanice) ima direktan učinak na hijalinu hrkavicu u oboljelih od osteoartritisa. Tijekom procjene učinka liječenja oboljelih od osteoartritisa primjenom autolognog mikrofragmentiranog masnog tkiva, korištena je MRI metoda oslikavanja hrskavice kontrastnim sredstvom dGEMRIC) (eng. Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage), a dodatno su analizirani i rezultati dobiveni analizom standardnih ortopedskih upitnika WOMAC (engl. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), KOOS (eng. Knee

Osteoarthritis Scoring System) i VAS (engl. Visual Analogue Scale). Zbog specifičnih svojstva stanica stromalne vaskularne frakcije, a koja se očituju na mjestu ozljede (angiogenetski, antiapoptotični, protuupalni, imunomodulatorni učinci), a sve putem lučenja bioaktivnih faktora, potiče se učinak cijeljenja ili regeneracije oštećenog tkiva. Istodobno, primjena autolognog mikrofragmentiranog masnog tkiva sa stromalnom vaskularnom frakcijom kod pacijenata s OA povećava razinu glikozaminoglikana u hijalinoj hrskavici, što posljedično dovodi do smanjenje bola te poboljšanje pokretljivosti promatranih pacijenata.

Glikani kao supragenomski biomarkeri u personaliziranoj medicini

Gordan Lauc^{1,2}

¹Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

²Genos istraživački institut, Zagreb

Gotovo svi membranski i izvanstanični proteini su glikozilirani, te su za njihovo ispravno funkcioniranje nužni i polipeptidni i glikanski dijelovi molekule. Za razliku od polipeptidnog dijela koji je u potpunosti određen slijedom nukleotida u odgovarajućem genu, glikanski dijelovi nisu izravno zapisani u genomu, te je njihova struktura određena i genskim i okolišnim čimbenicima. Kako je i većina kompleksnih bolesti pod značajnim utjecajem okolišnih faktora, glikani su puno bolji biomarkeri za te bolesti od genskih polimorfizama.

Glikoanalitički laboratorij Genosa vodeći je laboratorij za visokoprotočnu glikomiku u svijetu, te je u posljednjih nekoliko godina analizirao više od 100,000 uzoraka u sklopu brojnih kliničkih i epidemioloških studija. U većini bolesti koji su analizirane (uključujući dijabetes, upalne bolesti crijeva, kolorektalni karcinom, reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus i druge) pronađena su značajna odstupanja u sastavu glikoma. Neke od tih razlika vidljive su i nekoliko godina prije pojave prvih simptoma bolesti i omogućuju vrlo ranu, u nekim slučajevima čak i preventivnu dijagnostiku. Inicijalni rezultati intervencijskih studija pokazuju da je promjenom životnog stila moguće promijeniti glikozilaciju proteina, što otvara mogućnost prevencije bolesti individualiziranim intervencijama.

Personalizirane intra-okularne leće u kirurgiji katarakte i refraktivnoj kirurgiji

Iva Dekaris^{1,2}

¹Specijalna bolnica za oftalmologiju „Svjetlost“, Zagreb

²Medicinski fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Operacija mrežnice spada u najčešće izvođene operacije u medicini. U prošlosti se prilikom operacije mrežnice obvezno u oko implantirala takozvana monofokalna intra-okularna leća (IOL), te je nakon operacije mrežnice svaki bolesnik obavezno trebao nositi jedan do dva para naočala kako bi ostvario dobar vid na svim udaljenostima. Posljednjih 20-ak godina došlo je do poboljšanja tehnike izrade IOL-a te se prilikom operacije mrežnice bolesniku može ugraditi tzv. „premium“ multifokalna intra-okularna leća koja bolesniku omogućava da nakon operacije mrežnice ostvari dobar vid na svim udaljenostima: na daljinu, za rad na kompjuteru i na blizinu.

Ove moderne „premium“ leće se radi svojih pozitivnih osobina danas ugrađuju i osobama iznad 50-te godine života koje imaju veću sfernu refrakcijsku grešku popraćenu

prezbiopijom kako bi ostvarili dobar vid na svim distancama iako još nemaju mrenu, tj. kao refrakcijska kirurgija na nivou leće. Kako pojedini bolesnici imaju različite životne potrebe i radne navike, a spektar multifokalnih leća se svake godine sve više povećava, u mogućnosti smo da svakom pojedinom bolesniku ugradimo drugačiju multifokalnu leću ovisno o baš njegovim životnim potrebama. Naime, multifokalne leće mogu biti tehnički izrađene na način da pružaju optimalan vid za rad na distanci od bilo 30 cm, 40, 60 ili 80 cm i na daljinu. Potom, pojedine multifokalne leće imaju lošiju kvalitetu slike kod noćne vožnje od drugih, te se optimalna premium leća odlučuje i prema potrebama bolesnika za noćnom vožnjom. Štoviše, u onih bolesnika koji imaju uz sfernu refrakcijsku grešku i astigmatizam (a takvih je bolesnika čak 35% u općoj populaciji), moguće je izraditi toričnu monofokalnu ili multifokalnu IOL koja može efikasno korigirati i astigmatizam. Kako je astigmatizam refrakcijska greška koja je različita po svome iznosu i kutu kod svakog pojedinog bolesnika, takva se leća mora specifično izraditi po mjerama određene osobe i ta je leća u cijelosti personalizirana.

U ovome radu prikazani su postoperativni rezultati u preko 5000 očiju u koje su ugrađene premium IOL u periodu od zadnjih 15 godina (2004-2019). Istraživani su rezultati postignuti ugradnjom bifokalnih, trifokalnih, kvadrifokalnih i leća proširenog spektra vida koje su bile čiste multifokalne ili torične multifokalne leće. Ispitana je postoperacijska vidna oštrina za daljinu, intermedijarnu udaljenost i na blizinu sa periodom praćenja od najmanje 6 mjeseci pa do preko 5 godina. Istraženo je zadovoljstvo bolesnika, mogućnosti komplikacija i načini rješavanja potencijalnih komplikacija.

Kod najnovije generacije premium leća 92% bolesnika je postalo u cijelosti neovisno o naočalama, dok preostalih 8% nosi naočale samo kod vrlo loše rasvjete ili izrazito sitnih slova. Komplikacije tipa haloa, rasipanja slike kod noćne vožnje i gubitka kontrasta ima 4-8% bolesnika, no one su u većini slučajeva prolazne naravi (potreban je period adaptacije mozga na nove leće!). Oko 5% bolesnika nakon zahvata se ne postiže čista emetropija, te im je potrebno učiniti laserski refraktivni zahvat za rješavanje rezidualne refrakcijske greške.

Zaključak: Uporabom novih generacija personaliziranih multifokalnih IOL-a postiže se odličan vid na daljinu, intermedijarnu udaljenost i blizinu uz vrlo mali postotak problema prilagodbe na novu multifokalnu tehnologiju u smislu rasipanja slike i gubitka kontrasta. Najveće zadovoljstvo ostvaruje se u bolesnika čija je preoperacijska refraktivna greška bila hiperopija kombinirana s prezbiopijom.

Personalizirana kardiološka rehabilitacija

Viktor Peršić^{1,2}

¹Thalassotherapia Opatija - Klinika za liječenje, rehabilitaciju i prevenciju bolesti srca i krvnih žila, Opatija

²Medicinski fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Pristupanje ukupnim preventivnim, dijagnostičkim, terapijskim i sveobuhvatnim rehabilitacijskim mjerama u bolesnika koji imaju razvijenu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (KVB), s ciljem postizanja maksimalnog zdravlja, osobne, obiteljske i socijalne dostatnosti, kao i sprječavanja novog kardiovaskularnog događaja, glavni su zadaci organizirane zdravstvene djelatnosti kardiološke rehabilitacije kao pripreme za trajno provođenje sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti. Uspješno provedeni, oni dovode do značajnog povećanja preživljenja, poboljšanja kvalitete života, smanjenja potrebe za intervencijskim, kirurškim ili perkutanim zahvatima, uz krajnje značajnu redukciju ukupnog društvenog i ekonomskog opterećenja.

Iako je tjelovježba samo jedna od sastavnica takvih programa, ona je s vremenom postala i njegova okosnica. Dosadašnje spoznaje pomogle su nam da dobijemo cjelovitiju sliku, integrirajući molekularne mehanizme posredovane vježbanjem s onima pod utjecajem metabolizma i imuniteta. Na žalost, iako imamo prepoznatljivu sliku, još uvijek nedostaje mnogo detalja koji bi razumijevanje koncepta preveli u kliničku rutinu. Danas znamo kako tjelovježba poboljšava sveukupnu perifernu vaskularnu rezistenciju, perifernu perfuziju i endotelnu funkciju. Jedan od ključnih mehanizama takvog pozitivnog učinka je lokalna ushodna regulacija sintaze dušičnog oksida. Navedeni učinci tjelovježbe ovise o njezinoj učestalosti, intenzitetu, trajanju i obliku.

Personalizirani pristup kardiološkoj rehabilitaciji može pomoći pacijentima u dostizanju njihove najveće koristi.

Unatoč nedavnom valu dokaza u području tjelovježbe i kardiovaskularnu bolest i dalje je prisutna znanstvena nepotpunost podataka i nameće potrebu daljnjih istraživanja.

Ključne riječi: kardiovaskularne bolesti, tjelovježba, kardiološka rehabilitacija, personalizirana kardiološka rehabilitacija

