

LA MEDICINA PERSONALITZADA: UNA NOVA FORMA D'ENTENDRE LA MEDICINA



LA MEDICINA PERSONALITZADA: UNA NOVA FORMA D'ENTENDRE LA MEDICINA

Dr. Antoni L. Andreu

Programa de Medicina Molecular

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Resum

Els avenços en el coneixement de la genètica humana han permès començar a albirar un canvi de paradigma en la manera com la ciència mèdica s'enfronta amb la malaltia. La medicina es troba en el llindar d'una nova forma de ser entesa, l'anomenada medicina personalitzada, en la qual el repte s'estableix a tractar no la malaltia sinó l'individu particular que la pateix, adaptant els tractaments a les característiques biològiques individuals de cada pacient. El coneixement de les bases genètiques de cada individu ha obert la porta a noves aproximacions en l'enfocament terapèutic de les malalties que s'engloben dins de la farmacogenòmica, definida com l'àrea de la farmacologia que estudia l'efecte dels medicaments en funció del fons genètic de cada individu, àrea que és una de les que més repercussió tindrà en un futur immediat.

Paraules clau: medicina personalitzada, medicina genòmica, noves teràpies, farmacogenòmica.

El desenvolupament de la recerca científica i tècnica, així com els canvis en la provisió de serveis en els sistemes de salut, han iniciat un procés de transformació en el qual l'acció terapèutica es focalitza sobre el pacient que sofreix una malaltia, més que no pas sobre la malaltia del pacient. Per tant, en aquest nou escenari estratègic, l'element central és l'individu i aquesta individualitat ha produït un canvi conceptual que es denomina medicina personalitzada.

En el passat recent han coexistit dues aproximacions en l'abordatge de les malalties. La recerca orientada cap a la malaltia o cap als mecanismes de producció de la malaltia i la recerca de la patologia centrada en els pacients. És a dir, es realitzava una recerca clínica dirigida sobre les malalties en el pacient mateix. La creixent interacció entre els investigadors de perfil més clínic i els de caràcter més bàsic va permetre, a més, traslladar els coneixements bàsics a la pràctica clínica, i aquest fet ha provocat que ara es disposi de la capacitat d'avaluar les accions realitzades en el diagnòstic, el tractament i la prevenció de les malalties. Aquestes eines permeten discernir si els processos que s'apliquen a un pacient o a un col·lectiu són adequats des del punt de vista de les estratègies plantejades. Els últims anys això s'ha traduït en la incorporació d'aquestes estratègies en forma de guies de pràctica clínica, processos assistencials, protocols, etc.

Un pas més en aquest sentit és la personalització d'aquesta medicina molecular, fruit de l'èxit indiscutible que va suposar la caracterització del genoma humà, ja que els canvis, mutacions o polimorfismes que pot presentar un pacient afectat per una malaltia, i que determinen la resposta a un medicament específic, són diferents dels que pot presentar un altre pacient afectat per la mateixa malaltia. Això ha permès i continuarà permetent introduir elements per predir el patiment d'una malaltia, com ara la presència de mutacions en oncògens o gens reguladors de tumors.

Aquest nou escenari determina que la medicina personalitzada persegueixi objectius des d'una perspectiva individualitzada: entendre la malaltia molecularment; comprendre com es

produeix la resposta als tractaments, especialment als farmacològics; particularitzar la resposta i disposar de la capacitat de predir el risc individual de patir la malaltia o de respondre a un medicament. Aquesta evolució ha tingut tres fases: primer, la seqüenciació del genoma humà; després, la caracterització dels seus productes de transcripció i, finalment, el desenvolupament imparable del mapa proteic (el proteoma compost per les més de 150.000 proteïnes del nostre sistema biològic). Tot això permetrà evolucionar des d'un nivell d'estructura molecular fins a un nivell més profund, en el qual es pretén entendre el procés patològic que produeixen aquestes alteracions moleculars. La seqüenciació del genoma humà ha originat altres projectes paral·lels, com són la genòmica comparativa, que estudia les relacions entre els genomes de diferents espècies, i la genòmica funcional, que intenta predir mitjançant models matemàtics l'estructura de les proteïnes fabricades pels gens.

Actualment, se sap que el nivell de modificació que determina l'expressió patològica d'una determinada funció no se situa exclusivament en el genoma o seqüència primària d'ADN, sinó que hi ha modificacions que es produeixen sobre una seqüència modificada prèviament. Aquest concepte es denomina epigenètica. Així doncs, es defineix l'epigenètica com el conjunt dels canvis químics de la seqüència d'ADN, de l'epigenoma, que modula l'expressió d'aquests gens o proteïnes. I encara més, ja s'està començant a parlar del quinoma humà, es a dir, la identificació de totes les quinases d'un individu.

Aquest nou escenari ha generat de forma paral·lela la necessitat de desenvolupar un marc legislatiu específic en el qual, d'una banda, es facilitin el foment i l'accés a les teràpies avançades i, de l'altra, es garanteixin els més estrictes estàndards de seguretat per als pacients. En aquest sentit, i dins del marc desenvolupat pel Reglament (CE) 1394/2007, s'ha constituït en el si de l'Agència Europea del Medicament el Comitè de Teràpies Avançades, integrat per un equip d'experts, la missió dels quals és avaluar la qualitat, seguretat i eficàcia dels medicaments de teràpies avançades, així com monitoritzar el desenvolupament científic en l'àrea.

El canvi cap a la medicina personalitzada

La conseqüència immediata de la descodificació del genoma humà és la possibilitat tecnològica de determinar la seqüència del genoma d'un individu en particular i, d'aquesta manera, obtenir informació sobre les bases biològiques del funcionament de les seves proteïnes, vies metabòliques i perfil bioquímic general. És a dir, la possibilitat d'aprofundir en les bases bioquímiques de la resposta interindividual. Aquest canvi implica diversos nivells de desenvolupament en els procediments de diagnòstic genètic, el desenvolupament de noves molècules terapèutiques, la teràpia gènica i les vacunes gèniques, la nanomedicina, així com la teràpia cel·lular i la enginyeria de teixits. Per tant, s'introdueix la possibilitat d'optimitzar les estratègies d'intervenció tant en l'àmbit del diagnòstic com en el tractament, però també en la prevenció. Aquest canvi implicarà una modificació significativa quant als elements predictius de la malaltia, atès que es podran identificar gens lligats a malalties amb un alt impacte social, com per exemple les cardiovasculars; desenvolupar medicaments específics, amb menys efectes secundaris i adaptats al perfil del pacient; determinar la predisposició a situacions com la mort sobtada i, de manera destacada, frenar l'expansió de les malalties genètiques mitjançant la realització de proves de diagnòstic prenatal. Per tant, l'extensió generalitzada d'aquest tipus d'actuacions tindrà sense dubte un impacte significatiu en els paràmetres de salut de la població i, com a conseqüència, en una disminució de la càrrega econòmica que això representa per al conjunt de la societat.

Un bon exemple d'aquesta mena d'actuacions són els programes de cribratge neonatal, que estan aconseguint una disminució molt significativa d'algunes malalties genètiques, com la fenilcetonúria o la fibrosi quística de pàncrees. Òbviament, encara han de passar uns quants anys per aconseguir un bon nivell d'eficiència, però la disminució de la incidència d'aquestes

malalties ja es detecta de manera significativa en tots els estudis epidemiològics que s'han portat a terme els últims anys.

1. Interacció entre gen i medicament: el desenvolupament de la farmacogenòmica

La generalització dels estudis genètics permetrà diagnòstics específics i, com a conseqüència, aproximacions terapèutiques farmacològiques també més específiques i amb menys efectes secundaris, i fins i tot permetrà conèixer els riscos de patir certes patologies. Tot això és possible gràcies a les tecnologies impulsades els últims anys, que han millorat les plataformes de seqüenciació que permeten arribar a la ultraseqüenciació, capaç de determinar la seqüència de genomes complets a molt alta velocitat i amb un cost raonable. En paral·lel i complementant-se, hi ha un important desenvolupament de la farmacogenètica i de la farmacogenòmica.

En aquest sentit, un altre dels grans avenços s'ha produït en la tecnologia de xips (arrays), que es basa en la immobilització de molècules biològiques en suports de silici, perquè es puguin hibridar amb ADN específics de pacients. Aquesta evolució també ha donat peu al desenvolupament de laboratoris en xip, per a la miniaturització dels dispositius de diagnòstic. Evidentment, això no hauria estat possible sense un desenvolupament adequat en l'àrea de la bioinformàtica.

En l'àrea de l'oncologia s'han produït importants avenços quant a l'optimització del tractament farmacològic en funció de les característiques metabòliques de l'individu o bé les característiques genètiques del tumor. En l'àrea de la variabilitat interindividual, de la resposta metabòlica a quimioteràpics, cal citar alguns exemples significatius que inclouen: la

detecció de polimorfismes en el gen TPMT associats a la toxicitat de la mercaptopurina; els genotips en la regió promotora del gen de la timidilato sintasa influeixen en l'eficiència del tractament amb 5-fluoracil, i els polimorfismes del gen de la UDP-glucuronosil transferasa 1A1, com a element predictiu en la valoració del tractament amb irinotecan. Avui en dia, a l'hora de plantejar un tractament amb quimioteràpia, és essencial estudiar el genotip del pacient pel que fa als gens implicats en el metabolisme dels medicaments que se li han d'administrar. Aquest procediment s'està implementant de forma accelerada en la pràctica clínica, de manera que és habitual l'estudi de genotips específics per prendre decisions terapèutiques en el tractament oncològic. N'és un bon exemple la recent aprovació per part de l'FDA del vemurafenib, un agent inhibidor de la proteïna BRAF en el tractament del melanoma metastàtic en els pacients portadors de mutacions prooncogèniques en el gen BRAF. D'altra banda, actualment se sap que els pacients afectats per càncer de colon amb mutacions en el gen KRAS responen de manera poc efectiva a la teràpia amb panitumumab o cetuximab i que els pacients afectats per càncer de pulmó amb mutacions en el gen EGFR responen de manera eficient al tractament amb Tarceva®. En aquest sentit, no hi ha dubte que en un futur immediat es veuran molts més exemples de com els estudis genètics es poden utilitzar per ajustar individualitzadament els tractaments quimioteràpics en pacients oncològics. Els anteriors són alguns exemples d'estudis de farmacogenòmica ja introduïts en la pràctica clínica i que representen situacions en les quals un petit nombre de gens exerceixen un control important sobre el metabolisme d'un agent quimioteràpic. No obstant això, en la resposta farmacològica hi acostumen a intervenir múltiples gens i, per tant, es requereixen aproximacions més generals per tal d'identificar gens reguladors de la resposta a medicaments. En aquest context, s'utilitza la tecnologia de microxips, que és capaç d'estudiar 20.000 gens a la vegada en una sola mostra. Aquest abordatge es fa servir amb èxit en el disseny d'aproximacions terapèutiques per a algunes malalties com les leucèmies agudes, els limfomes difusos de cèl·lules B o el càncer de mama.

Una situació similar es viu en l'àrea de la teràpia antimicrobiana i antiviral. En aquest cas, es parla tant de les característiques dels pacients (p. ex. antibiòtics), com de la sensibilitat dels medicaments en funció del genoma de l'agent infeccios (p. ex. estudi de quasiespècies del virus de l'hepatitis C en l'eficiència del tractament amb interferó/ribavirina). Molt recentment s'han obert grans expectatives quant a la introducció del telaprevir, un fàrmac que inhibeix la replicació del VHC, particularment del genotip 1, un dels més importants des d'un punt de vista epidemiològic en l'àrea mediterrània, davant el qual els tractaments amb interferó i ribavirina són poc eficaços. En aquest context, un dels camps més prometedors el constitueix la millora de l'eficàcia dels tractaments antiretrovirals i com predir-ne els efectes secundaris. Alguns exemples significatius que s'estan introduint de manera rutinària en la pràctica clínica inclouen l'estudi dels polimorfismes en el gen HLA-B*57:01 per predir l'eficàcia de l'abacavir, l'estudi del genotip del CYP2B6 per predir els efectes secundaris sobre el sistema nerviós central de l'efavirenz o l'estudi dels al·lels de l'UGT1A1 per predir la hiperbilirubinèmia produïda per l'atazanavir.

2. Teràpia cel·lular i teràpia gènica

La teràpia gènica i la teràpia cel·lular representen dues àrees de la recerca biomèdica fortament relacionades. La teràpia gènica es pot definir com l'ús de material genètic per manipular les cèl·lules d'un pacient en el tractament d'una malaltia congènita o adquirida, mentre que la teràpia cel·lular consisteix en la infusió o trasplantament de cèl·lules a un pacient amb el mateix fi terapèutic.

El concepte de teràpia gènica es va introduir els anys 80 quan es va avaluar en models animals l'efecte de la introducció de gens manipulats diferents dels que portava l'organisme hoste. L'any 2004 la teràpia gènica es va introduir en la clínica humana amb el tractament gènic de nens afectats per la immunodeficiència combinada greu, els denominats nens bombolla. D'aquests pacients, tretze van respondre positivament al tractament, però l'èxit va quedar enfosquit pel fet que els vectors portadors dels gens manipulats (retrovirus) són virus integratius que en integrar el seu propi material genètic van produir la disrupció de gens repressors de tumors que van produir l'aparició de leucèmia en dos pacients. Aquest cop dur a les expectatives d'implementació de la teràpia gènica en el tractament de les malalties genètiques ha frenat molt significativament el desenvolupament d'estratègies efectives en aquesta àrea. No obstant això, els últims anys s'han desenvolupat nous vectors associats a l'ADN (virus amb ADN de cadena senzilla) que no són integratius i, per tant, minimitzen els perills potencials d'altres tipus de vectors vírics capaços d'integrar-se en el genoma o de provocar la resposta immune, i que són molt més prometedors. En aquest context i molt recentment, l'Agència Europea del Medicament acaba d'aprovar el primer medicament de teràpia gènica per a ús humà, el Glybera®, un adenoassociat que conté el gen de la lipoprotein lipasa (LPL) i que s'utilitzarà per als pacients afectats per dèficit congènit d'aquest enzim. El medicament s'injecta per via intramuscular i el virus adenoassociat introdueix el gen correcte a les cèl·lules musculars del pacient, on el gen fabrica la proteïna funcional. L'obtenció d'un resultat positiu en aquesta àrea obriria la porta a nous tractaments amb nous gens que permetrien la correcció de defectes congènits mantenint uns nivells adequats de bioseguretat. La teràpia cel·lular per excel·lència és el trasplantament de medul·la òssia. Aquest tipus de teràpia és el tractament d'elecció per a diversos tipus de leucèmia i de limfoma, així com per a les talassèmies comunes (deficiències d'alfa i de betaglobina) i també per a malalties més estranyes com el síndrome de la immunodeficiència combinada greu comuna (SCID). La clau

per a l'èxit del trasplantament de medul·la òssia és la identificació d'un donant immunològicament compatible.

Ambdós tipus d'aproximació terapèutica, la teràpia gènica i la cel·lular, es combinen en el tractament de l'SCID. Els dos tipus d'SCID que han estat tractats mitjançant la combinació de teràpia genètica i teràpia cel·lular són l'SCID produïda per mutacions en la adenosin desaminasa (ADA-SCID) i la produïda per mutacions en el receptor de la IL-2 (X-SCID). Més recentment, s'està impulsant de manera molt significativa la recerca per a l'ús de limfòcits T per tractar determinats tipus de càncer. Molts tumors són reconeguts com a estranys per les cèl·lules T del pacient, però aquestes són incapaces d'expandir-se de forma efectiva per eliminar les cèl·lules tumorals. Llavors, una aproximació terapèutica consistiria a cultivar cèl·lules T intratumorals fora del pacient per poder reintroduir-les-hi en una quantitat més elevada i poder reduir la mida del tumor per fer-lo més accessible als tractaments quirúrgics o de quimioteràpia. Aquest tractament és especialment efectiu en tumors molt estesos.

3.Nanomedicina

Els avenços tecnològics també han permès portar a terme la miniaturització en tecnologies dedicades a la monitorització, reparació, construcció i control de sistemes biològics humans molecularment mitjançant nanoestructures i nanodispositius.

Existeixen tres categories de nanodispositius, encara que només són operatives les micromatrius de material genètic o microarrays, que consisteixen en dispositius amb un elevat nombre de gens immobilitzats sobre un suport sòlid (vidre, plàstic). Els altres dispositius s'estan desenvolupant i tindran la seva importància en el futur. Entre ells hi ha el lab on a chip,

que és un dispositiu miniaturitzat, un microlaboratori, per a la realització d'anàlisis de laboratori (cromatografia, electroforesi, etc.), i amb biosensors o dispositius miniaturitzats que reconeixen un element en una mostra i n'interpreten la presència gràcies a una combinació de sistemes biològics i fisicoquímics.

4. Informàtica biomèdica i telemedicina

Així mateix, totes aquestes nanotecnologies han permès avenços no només en l'àmbit molecular, sinó també en un àmbit més extern, com són els obtinguts en el camp de la imatge mèdica: ressonància magnètica d'alta definició, ecografies tridimensionals, etc.

Tota la informació que es generi amb aquestes tècniques s'haurà d'integrar en la història mèdica amb unes quantes dades determinades per tal de convertir-se en un nou model de història mèdica electrònica, la qual inclourà de manera estructurada les dades moleculars del pacient. En el rerefons de tot aquest procés hi ha l'epidemiologia genètica. Gràcies a aquests nous models de bases de dades mèdiques es podran plantejar grans estudis epidemiològics que relacionin la informació genètica, dades ambientals, estils de vida, etc., lligats a bases de dades de mostres i teixits. Això també permetrà registres de malalties que fins ara eren difícils d'obtenir, amb dades moleculars i clíniques que possibilitaran que es conegui la història natural de la malaltia. En un futur no molt llunyà, això es traduirà en la implementació de guies clíniques que inclouran dades moleculars dels pacients, l'establiment de guies de prescripció, l'ajut protocol·litzat per a la valoració del risc, guia clínica i algorismes basats en una més àmplia evidència científica i clínica.

5. Cèl·lules mare i enginyeria de teixits

Alguns tractaments amb medicaments podran ser substituïts per teràpies cel·lulars, utilitzant cèl·lules del propi pacient o d'un donant, i fins i tot serà possible la reconstrucció o regeneració completa de teixits i òrgans. Les tecnologies crítiques que han permès impulsar aquestes tècniques són l'enginyeria de cèl·lules i teixits per a la reparació de danys i disfuncions a l'organisme, així com la identificació de les cèl·lules pluripotencials i la seva capacitat de diferenciació controlada.

Les cèl·lules mare són cèl·lules totipotents, és a dir, amb capacitat de diferenciar-se, i s'han identificat no només en l'embrió sinó també en teixits diferenciats de l'adult. El blastocist té una part molt diferenciada i identificada d'acumulació tissular denominada massa cel·lular interna. Les cèl·lules que conté aquesta massa són cèl·lules mare embrionàries, capaces de diferenciar-se en qualsevol dels teixits de l'organisme. En el procés natural de diferenciació s'arriba a un organisme adult en el qual existeix residualment alguna d'aquestes cèl·lules, les denominades cèl·lules mare de l'adult.

En l'adult s'han identificat cèl·lules mare en alguns teixits, però no en tots. Se'n poden trobar a la sang perifèrica, el fetge, el pàncrees i els ossos. Aquestes són multipotents, però no proliferen en cultiu, i això limita la seva capacitat d'ús. Sí que tenen capacitat de divisió, i molt potent, les cèl·lules mare hematopoètiques, que actualment representen part de l'arsenal terapèutic en la teràpia cel·lular. S'utilitzen en múltiples malalties, però bàsicament en les produïdes pel dèficit d'un tipus cel·lular específic, com la malaltia de Parkinson, la diabetis o la malaltia d'Alzheimer, entre altres.

Informació per als pacients

La generació de nous coneixements en la ciència mèdica requereix un extraordinari rigor pel que fa a la forma de transmetre als pacients una informació veraç en la qual es distingeixin perfectament l'àmbit de la recerca i l'àmbit del coneixement transferit a la ciència clínica sota els paràmetres de la medicina basada en l'evidència. És essencial que en aquest tipus de nous tractaments els pacients estiguin adequadament informats d'aquesta frontera, de vegades difícil de definir, i que se'ls transmeti una informació objectiva que no incrementi artificialment les seves expectatives. En aquest sentit, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris ha publicat una nota informativa en què s'adverteixi sobre l'oferta als ciutadans i pacients de tractaments no autoritzats basats en l'ús de cèl·lules mare per a un ampli espectre de malalties. La nota informativa estableix de moment, i amb l'excepció dels trasplantaments de precursors hematopoètics, que no hi ha cap medicament basat en cèl·lules mare que hagi rebut l'autorització perquè sigui comercialitzat a Espanya i recomana que els pacients que creguin que es poden beneficiar d'un tractament d'aquest tipus acudeixin al seu metge per discutir les diferents modalitats d'accés a aquest tipus de medicaments.

De forma paral·lela, serà necessari, sens dubte, que a aquest respecte es generin guies per a pacients, documents informatius, consentiments informats adequadament dirigits a aquest tipus de diagnòstics i tractaments i, en general, que hi hagi una adequada formació continuada dels professionals mèdics i farmacèutics. Totes aquestes actuacions seran essencials per aconseguir una adequada implicació del pacient en aquesta nova forma d'entendre la medicina.

Perspectives

La realitat tecnològica, la capacitat de provisió de serveis sanitaris i els elements de regulació legislativa en aquest camp fan que s'hagi de preveure la perspectiva de la generalització d'aquest tipus de teràpies amb prudència i realisme. No hi ha cap dubte que la generalització de les tecnologies genòmiques i, fonamentalment, la reducció en els costos de producció, tindrà una repercussió immediata en l'acceleració de la transferència de les accions de la medicina personalitzada a la pràctica clínica. De fet, aquests últims anys es produeixen incorporacions cada vegada més significatives en la cartera de serveis del Sistema Nacional de Salut, com ara nous quimioteràpics, noves proves de diagnòstic genètic, estudis de microarrays, seqüenciació de nova generació, etc., de manera que els pròxims cinc anys es generalitzarà una forma d'afrontar el tractament de la malaltia basat en la perspectiva que s'ha de tractar el pacient individualment i no pas la malaltia. Però, aquest procés s'ha de fer amb monitorització basada en bases reguladores estrictes i sempre sota els principis que guien la medicina basada en l'evidència.

Conclusió

S'ha fet el pas d'un model clàssic de medicina no personalitzada a una aproximació multidisciplinària en la qual es combinaran totes les troballes clíniques amb les de les noves tecnologies genètiques, i aquesta situació ha de permetre identificar els millors tractaments per a un individu en concret. Aquest canvi progressiu que es veu en la manera d'entendre la medicina ha de facilitar un millor abordatge dels processos patològics i un millor ús dels recursos sanitaris.

Bibliografia

AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Nota informativa de medicamentos ilegales, 2010. Advertencia sobre la oferta de tratamientos no autorizados basados en el uso de células madre [actualitzat 16 Abr 2012; citat 30 Ago 2012]; [aprox. 2 pantalles]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medIlegales/2010/NI_MUH_ilegales_celulas-madre.htm

Blakey JD, Hall IP. Current progress in pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol* 2011; Jan 14. Doi. 10.1111/j.1365-2125-2011.03912.x

Conrotto P, Souchelnytskyi S. Proteomic approaches in biological and medical sciences: principles and applications. *Exp Oncol*. 2008 Sep;30(3):171-80.

Heidecker B, Hare JM. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine. *Heart Fail Rev*. 2007 Mar;12(1):1-11.

Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010 Jan;11(1):31-46.

Pariset L, Chillemi G, Bongiorno S, Romano Spica V, Valentini A. Microarrays and high-throughput transcriptomic analysis in species with incomplete availability of genomic sequences. *N Biotechnol.* 2009 Jun;25(5):272-9.

Reglament (CE) núm. 1394/2007 del Parlament Europeu i del Consell, de 13 de novembre de 2007, sobre medicaments de teràpia avançada i pel qual es modifiquen la Directiva 2001/83/CE i el Reglament (CE) núm. 726/2004. DO L 324, 10 Des 2007: 121-137

Sheridan C. Gene therapy finds its niche. *Nat Biotechnol.* 2011 Feb;29(2):121-8.

Topic E. Pharmacogenomics and personalized medicine. In: *New trends in diagnosis monitoring and management using molecular diagnosis methods.*

Topic E, Brgulina PM, Blaton, eds. *Handbook. The 7th EFCC (former FESCC) continuous postgraduate course in clinical chemistry. Dubrovnik 2007.*

Wilffert B, Swen J, Mulder H, Touw D, Maitland-Van der Zee AH, Deneer V; KNMP working group Pharmacogenetics. *From evidence based medicine to mechanisms based medicine. From evidence based medicine to mechanism based medicine. Reviewing the role of pharmacogenetics. Pharm World Sci 2010. Epub 4 Nov 2010.*