

### **2. hrvatski simpozij prediktivne medicine s međunarodnim sudjelovanjem**

### **2nd Croatian predictive medicine symposium with international participation**

#### **Uloga laboratorijske medicine u prediktivnoj medicini: onkološke bolesti**

Velika dvorana Zavoda za javno zdravstvo  
"Dr. Andrija Štampar",  
Mirogojska cesta 16, Zagreb  
4. studenog 2011.

Pod pokroviteljstvom Europske federacije za  
kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (EFCC)

#### **The role of laboratory medicine in predictive medicine: oncology**

Great Hall of the Institute of Public Health  
Dr. Andrija Štampar  
Mirogojska cesta 16, Zagreb  
November 4th, 2011

Under the Auspices of the European Federation of  
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFCC)

#### **Organizatori**

Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara,  
Zagreb, Hrvatska

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku  
Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar",  
Zagreb, Hrvatska

#### **Organizatori**

Croatian Society of Medical Biochemists, Zagreb,  
Croatia

Department of Laboratory Diagnostics, University  
Hospital Center Zagreb, School of Medicine  
University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Dr. Andrija Štampar Institute of Public Health,  
Zagreb, Croatia

## Sadržaj

### Simpozijnska predavanja

Preventivna i personalizirana medicina:  
gdje se nalazimo danas?

**Tatjana Josifova**

Kako predvidjeti karcinom?

**Krešimir Pavelić**

Nacionalni programi preventivne medicine  
u Hrvatskoj

**Vanja Tešić**

Programi prediktivne medicine u Europi

**Maurizio Ferrari**

Uloga laboratorijske medicine u prediktivnoj  
medicini

**Jadranka Sertić**

Prediktivna dijagnostika karcinoma prostate i  
debelog crijeva

**Michael Neumaier**

Prediktivna dijagnostika karcinoma pluća

**Marko Jakopović**

Prediktivna dijagnostika karcinoma dojke

**Sonja Levanat**

Predvidivi uspjeh liječenja onkoloških bolesti –  
može li farmakogenetika pomoći?

**Elizabeta Topić**

Farmakogenetički pristup u predviđanju uspjeha  
antikoagulantne terapije

**Nada Božina**

Dostojanstvo osobe i etički relativizam

**Jasenka Markeljević**

## Contents

### Symposium lectures

Preventive and personalized medicine:  
Where are we now?

**Tatjana Josifova**

How to predict cancer?

**Kresimir Pavelic**

National programs of preventive medicine  
in Croatia

**Vanja Tesic**

Programs of predictive medicine in Europe

**Maurizio Ferrari**

The role of laboratory medicine in predictive medi-  
cine

**Jadranka Sertic**

Predictive diagnosis of prostate cancer and  
colon cancer

**Michael Neumaier**

Predictive diagnosis of lung cancer

**Marko Jakopovic**

Predictive diagnosis of breast cancer

**Sonja Levanat**

Predictive success of cancer therapy –  
does pharmacogenetics help?

**Elizabeta Topic**

Pharmacogenetic approach in prediction of the  
anticoagulation therapy success

**Nada Bozina**

Personal dignity and ethical relativism

**Jasenka Markeljevic**

## Preventivna i personalizirana medicina: gdje se nalazimo danas?

Tatjana Josifova<sup>1\*</sup>, Olga Golubnitschaja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Basel, Eye Clinic, Vitreoretinal Department, Švicarska

<sup>2</sup>Reinische Friedrich-Wilhelms-University of Bonn, Department of Radiology, Njemačka

\*Adresa za dopisivanje: tjosifova@uhbs.ch

Šećerna bolest ima progresivan tijek s visokim pobolom i smrtnošću, dolazi do kaskadnih promjena koje rezultiraju grupom metaboličkih poremećaja koji su karakterizirani s oštećenim metabolizmom glukoze te posljedičnim komplikacijama zbog hiperglikemije. Poremećaj homeostaze glukoze i inzulina dovodi do povećanog stvaranja reaktivnih spojeva kisika i dušika koji oštećuju DNA u kromosomima i mitohondrijima, te potiču povećani rizik za razvoj karcinoma u oboljelih od šećerne bolesti. Nadalje, visoki rizik za infektivne bolesti i inducirana proto-onkogeno aktivnost virusa može također doprinijeti povećanom riziku razvoja karcinoma.

Povećani oksidacijski stres može utjecati na signalne putove vazoinhibina koji su jedan od prediktivnih faktora za visoko rizična stanja kod šećerne bolesti. Jedna od njih su i najkompleksnije komplikacije u vidu promjena na oku - dijabetička retinopatija i dijabetička makulopatija. Dijabetička retinopatija je primaran uzrok nepovratnog gubitka vida i oštećenja vida kod radno sposobnih odraslih. Između drugih rizičnih faktora, kronično stanje hiperglikemije koje dovodi do nastanka reaktivnih spojeva kisika aktivira brojne biokemijske putove koji uzrokuju mikrovaskularne promjene u mrežnici. Rana posljedica vaskularnih oštećenja je gubitak pericita i oštećenje endotelnih stanica, što rezultira acelularnim i ishemijskim kapilarama. Tijekom vremena intraretinalna krvarenja i okluzije kapilara stvaraju područja ishemije, što rezultira hipoksijom i induciranom proizvodnjom angiogenih čimbenika kao što je vaskularni endotelni faktor rasta.

Prevalencija proliferativne dijabetičke retinopatije i dijabetičkoga makularnog edema povećava se s trajanjem šećerne bolesti. Tijekom života više od

## Preventive and personalised medicine: Where are we now?

Tatjana Josifova<sup>1</sup>, Olga Golubnitschaja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Basel, Eye Clinic, Vitreoretinal Department, Switzerland

<sup>2</sup>Reinische Friedrich-Wilhelms-University of Bonn, Department of Radiology, Germany

\*Corresponding author: tjosifova@uhbs.ch

Diabetes mellitus (DM) is a progressive disease with high morbidity and mortality. There is a cascade of different changes as a result of a group of metabolic disorders, characterized by impaired glucose metabolism, and consequent hyperglycemia complications. Dysregulation of glucose/insulin homeostasis leads to increased production of Reactive Oxygen/Nitrogen Species and consequent damage to chromosomal/mitochondrial DNA. Long term accumulation of DNA mutations is a triggering factor for the increased risk of cancer in diabetic patients. High risk for infectious disorders and induced viral proto-oncogenic activity may further contribute to cancer provocation. Increased oxidative stress has been implicated in molecular pathomechanisms in diabetic patients and can affect the signalling pathways of vasoinhibins which are some of predictive factors for high risk conditions in DM. One of the most difficult complications are eye changes presented in the form of DR (diabetic retinopathy) and DM (diabetic maculopathy). DR is the primary cause of irreversible blindness and visual impairment in working-age adults.

Among other risk factors, chronic hyperglycemia should be emphasized which, by producing reactive oxygen species, activates multiple biochemical pathways that lead to retinal microvascular dysfunction. An early event of vascular damage is the loss of pericytes and endothelial cells resulting in acellular and ischemic capillaries. Over time, intraretinal hemorrhages and capillary occlusion create areas of ischemia, and the resulting hypoxia induces the production of proangiogenic factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF).

The prevalence of proliferative diabetic retinopathy (PDR) and diabetic macular edema (DME) is

50% bolesnika s šećernom bolesti tipa 2 razvije gubitak vida, za razliku od 1/3 bolesnika s šećernom bolesti tipa 1.

Osnovni pristup liječenja proliferativne dijabetičke retinopatije je kirurški, laserska fotokoagulacija mrežnice predstavlja standard u liječenju ove bolesti. 26% visokorizičnih bolesnika za razvoj gubitka vida s šećernom bolesti tipa 1 i 36% bolesnika s šećernom bolesti tipa 2 nikad nije bilo na oftalmološkom pregledu. Nedavna ispitivanja su pokazala da 32% visokorizičnih bolesnika sa šećernom bolesti za razvoj gubitka vida nikad nisu bili na oftalmološkom pregledu. Rezultati pregleda pokazali su sljedeće komplikacije kod ispitivane grupe: DR (61%), katarakta, glaukoma ili ostale.

Kako bi se spriječio razvoj štetnih čimbenika rizika i posljedičnih komplikacija šećerne bolesti, zdravlje i samu oftalmologiju treba poboljšati na individualnoj razini u svakom društvu. Fokusiranje na "osobu", a ne na "bolesnika", a i primjena novih tehnika ispitivanja u potrazi za bolesnicima s visokim rizikom jedini je ključ uspjeha.

Ključne riječi: preventivna medicina; personalizirana medicina; šećerna bolest; dijabetička retinopatija

closely related to the duration of diabetes. During a life-time more than 50% of patients with type 2 diabetes develop visual loss, versus 1/3 of patients with type 1 diabetes. The initial therapeutic approaches in the treatment of PDR is surgical. Laser photocoagulation (LFK) - retinal burns is still the "gold standard" in prevention and treatment of PDR. Grid laser photocoagulation, intravitreal anti-VEGF drugs and surgical treatment of the vitreoretinal tractions, is up-to date cure of DME. High risk patients for severe visual loss development type 1 DM - 26%, compared to 36% in type 2 diabetic patients, have never had their eyes examined. Recent investigations show that 32% of patients with diabetes at high risk for visual loss never undergo an eye examination. Results of the examination, have showed eye complications among the investigated group such as: DR (61%), cataract, glaucoma or another ocular manifestations.

In order to prevent the occurrence of the impaired risk factors and diabetic complications, health care and eye care delivery system at a personal-based level should be enhanced in every society. Focusing on the "person", and not on the "patient" and using new investigation techniques at a basic level while searching the high risk population is the only key to success.

Key words: preventive medicine; individualized medicine; diabetes mellitus; diabetic retinopathy

## Kako predvidjeti karcinom?

Krešimir Pavelić

Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska  
Europsko medicinsko istraživačko vijeće, Europske znanstvene zaklade, Strasbourg, Francuska

Adresa za dopisivanje: Pavelic@biotech.uniri.hr

Gotovo sve bolesti imaju genetičku komponentu: rođeni smo s genomom koji nas prožima određenim rizikom razvoja bolesti. Što ranije možemo otkriti i kvantificirati taj rizik, ranije možemo intervenirati. Brz razvoj u tom području biomedicine može

## How to predict cancer?

Krešimir Pavelić

Department of Biotechnology, University of Rijeka, Rijeka, Croatia  
European Medical Research Council, European Science Foundation, Strasbourg, France

Corresponding author: Pavelic@biotech.uniri.hr

Almost all diseases have a genetic component: we are born with a genome that imbues us with a certain risk of disease. The earlier we can detect and quantify this risk, the earlier we can intervene. Rapid developments in biomedical research can thus

omogućiti revoluciju u zdravstvenoj skrbi. Čini se, međutim, da je samo poznavanje slijeda gena samo djelomično korisno za informiranje o riziku pojave određene bolesti ili objašnjenje heterogenih odgovora na liječenje. Osim u nekoliko određenih monogeničkih bolesti, samo jedan gen nije konačan predkazatelj. Često je relevantnije, čini se, koji su proteini i druge ključne molekule zapravo prisutne u specijaliziranim skupinama stanica. Ove su karakteristike nazvane "stanični fenotip", tj. stvarno vidljive osobine organizma.

Dakle, važan cilj personalizirane medicine uključuje identificiranje svojstava stanice u smislu mjerljivih promjena u izražaju molekula kao što su proteini, različiti oblici RNA, ugljikohidrati, lipidi i drugi metaboliti. U tom smislu profiliranje proteomikom, transkriptomikom, glikomikom, lipidomikom i metabolomikom daje sliku stanice koja je mnogo bliže slici bolesti nego samo genetičko profiliranje. Na kraju, dodatna razina složenosti koja se pojavila kao rezultat analize cijelog genoma i uvida u regulaciju gena putem molekularnih istraživanja predstavlja epigenom. Dvije osobe mogu imati identične sekvence gena na određenom dijelu genoma, ali način na koji su njihove pojedinačne DNA pakirane u kromatin u tom trenutku može imati snažan učinak na aktivaciju gena te kao posljedicu uključenosť u patofiziološki put koji dovodi do pojave bolesti. Kako bi se olakšalo uvođenje personalizirane medicine u zdravstvenu zaštitu te time u potpunosti ostvarila dobrobit od potencijalnih značajnih doprinosa ovoga novoga područja moderne medicine, integraciju je potrebno dobro pripremiti i temeljiti na strateškoj analizi.

Mi u Europskom vijeću za medicinska istraživanja, Europske znanstvene zaklade preuzeli smo inicijativu za pokretanje strateške analize područja personalizirane medicine koja je u nastajanju. Ova će analiza uključiti sljedeća opća područja: nove tehnologije, obradu podataka i analizu, provedbu u klinici, ekonomske i pravne aspekte, te socijalni i društveni utjecaj personalizirane medicine. Predstoje nam značajni izazovi te postaje jasno da regulacijski sustavi rade na daleko složenije načine nego smo mislili. Unatoč svemu, ove tehnologije mogu dovesti do inovativnih načina liječenja, ograničiti negativne učinke liječenja, povećati kvalitetu

enable a revolution in health care. It turns out, however, that knowing a gene's sequence by itself is only of partial use to inform on a specific disease risk or explain heterogenic responses to treatment. Except in a few particular monogenic diseases, one gene alone is not the ultimate predictor. What is often more pertinent to know is, it appears, which proteins and other key molecules are actually present in specialized groups of cells. These characteristics are termed the 'cellular phenotype', the actual observable traits of an organism.

Hence, an important goal in personalized medicine involves identifying the traits that a cell actually exhibits in terms of quantifiable alterations in the expression of molecules such as proteins, different RNA forms, carbohydrates, lipids and other metabolites. In this regard, proteomic, transcriptomic, glycomic, lipidomic and metabolomic profiling provides a picture of the cell that is much closer to the disease than genetic profiling alone. Finally, an additional level of complexity that has emerged as a result of genome-wide analysis and insight from molecular studies on gene regulation is the epigenome. While two people might have identical gene sequences at a particular point on their genome, the way that their individual DNA is packaged into chromatin at that point can have a profound effect on the activation of that gene and, as a consequence, its involvement in a pathophysiological pathway that leads to disease. In order to facilitate the implementation of personalized medicine into healthcare and thereby fully benefit at the societal level from the potential significant contributions made by this novel area to modern medicine, integration needs to be well prepared and based on thorough strategic analysis.

We at European Medical Research Council, European Science Foundation have taken initiative to launch a strategic analysis of the emerging field of personalized medicine. This analysis would involve the following general areas: emerging technologies, data management and analysis, implementation into the clinic, economic and legal aspects, and social and societal impacts of personalized medicine. The challenges ahead are significant, and it is becoming clear that regulatory systems operate in a far more complex ways than we might

kliničke skrbi, stvoriti optimalnu usklađenost između pacijenta i liječenja, te smanjiti troškove zdravstvene skrbi. Autor će razmotriti mogućnosti kako predvidjeti karcinom s gledišta - omike.

Ključne riječi: personalizirana medicina; genetičko testiranje; rana dijagnostika raka

## Nacionalni programi preventivne medicine u Hrvatskoj

Vanja Tešić

Zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar", Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Vanja.Tesic@stampar.hr

**Uvod:** U zadnjih je 20 godina zabilježen značajni porast incidencije i mortaliteta raka dojke i raka debelog crijeva, te usprkos istovremenom napretku medicine i znanosti nije zabilježena indikativna promjena u 5-godišnjem preživljenju bolesnika. Dokazano je da organizirani program probira može utjecati na smanjenje mortaliteta raka dojke i raka debelog crijeva kao i na poboljšanje ishoda. U skoro svim razvijenim državama EU postoji organizirani program probira za rano otkrivanje rak dojke i raka debelog crijeva.

**Metode:** Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske je pokrenulo Nacionalne programe probira za rano otkrivanje raka dojke (od kraja 2006. godine) i raka debelog crijeva (od kraja 2007. godine) te je i nositelj Programa. Koordinator u svakoj županiji iz zavoda za javno zdravstvo obavezni su osigurati implementaciju Programa: probir za rano otkrivanje raka dojke slanjem pozivnica na mamografski pregled, probir za rano otkrivanje raka debelog crijeva obavljanjem testiranja na skriveno krvarenje u stolici (engl. skraćenica FOBT), a zatim se u svih pozitivnih osoba dogovara kolonoskopija.

**Rezultati:** U prvom ciklusu Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke, ukupno su na mamografiji

have previously thought. Nevertheless, these technologies could lead to innovative therapies, limit adverse effects of treatments, increase the quality of clinical care, create an optimal fit between a patient and a treatment, and decrease the costs of healthcare. The author will discuss possibilities how to predict cancer from the - omics point of view.

Key words: individualized medicine; genetic testing; early detection of cancer

## National programs of preventive medicine in Croatia

Vanja Tešić

Dr. Andrija Štampar Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

Corresponding author: Vanja.Tesic@stampar.hr

**Introduction:** A significant increase in the incidence and mortality of breast cancer (BC) and colorectal cancer (CRC) has been detected during the last twenty years. Despite the progress in medical practice and science there has been no indicative change in the 5-year survival of patients. There is clear evidence that screening can reduce BC and CRC mortality and improve outcomes. In almost all developed EU countries screening programs are organized.

**Methods:** Croatian National programs for BC and CRC screening were established by Ministry of Health and Social Welfare since the end of 2006 (BC) and the end of 2007 (CRC). The network of coordinators in each county institute of public health is obliged to ensure implementation of Programs: for BC screening sending invitation for mammography; for CRC performing of fecal occult blood testing (FOBT), followed by colonoscopy in all positive cases.

**Results:** At the first round of BC screening 720,982 women were summoned for mammography. The overall compliance was 63%, or, however, even greater than 80% in some counties. There were 1586 cancers detected (4.8/1000 mammograms). Of the 203,846 individuals screened until the end of year 2010 with FOBT, 12,523 (7.1%) were found

grafski pregled pozvane 720.982 žene, a odaziv je bio 63%, a u nekim županijama i više od 80%, te je otkriveno 1.586 karcinoma dojke (4,8/1 000 mamografija). Do kraja 2010. je 203.846 osoba poslalo uredno nanasene uzorke stolice te je otkriveno 12.523 (7,1%) pozitivnih FOBT pacijenata. Kolonoskopija je obavljena u 7.809 osoba (odaziv 74,7% naručenih). Probirom je otkriveno 451 osoba s kolorektalnim karcinomom; 5,9% od FOBT pozitivnih osoba i 0,22% svih odazvanih osoba.

**Diskusija/Zaključak:** Ovi preliminarni rezultati ukazuju na postojanje potrebe za daljnjim osnaživanjem hrvatskih Nacionalnih programa probira za rano otkrivanje raka dojke i raka debelog crijeva.

Ključne riječi: probir; rak dojke; kolorektalni karcinom

to be positive. Colonoscopy was performed in 7,809 cases (compliance 74.7%). Screening has identified 451 CRC patients; 5.9% of FOBT-positive patients and 0.22% of all screened individuals proved to have CRC.

**Discussion/Conclusion:** These preliminary results suggest a need of further strengthening of Croatian National programs for BC and CRC screening.

Key words: screening; breast cancer; colorectal cancer

## Programi prediktivne medicine u Europi

Maurizio Ferrari

Europsko društvo za prediktivnu medicinu; Laboratorij za kliničku molekularnu biologiju i citogenetiku, Jedinica za genomsku dijagnostiku humane patologije, San Raffaele Znanstveni institut, Sveučilište Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italija

Adresa za dopisivanje: ferrari.maurizio@hsr.it

Dovršetak projekta ljudskog genoma i razvoj novih tehnologija za ispitivanje DNA pokrenuli su revoluciju u dijagnostičkom laboratoriju. Istraživači svakodnevno otkrivaju funkcije novih gena, čime se proširuju spoznaje koje se mogu prevesti u kliničku praksu. Takav, pak, porast znanja potiče širenje ispitivanja DNA u svrhu dijagnoze i predviđanja podložnosti bolesti. Štoviše, u poslijegenomskoj eri probir na mnoge različite genske polimorfizme i broj kopija varijacija u velikim populacijama predstavlja glavni cilj kojim će se olakšati razumijevanje individualne genetičke varijabilnosti u razvoju višefaktorskih bolesti te razumijevanje odgovora na lijekove kao i toksičnosti. Budućnost genomike iziskuje brzo razvijanje minijaturizacije i tehnologija genotipizacije visoke protočnosti prema postizanju sve većih brzina te smanjenih troškova

## Programs of predictive medicine in Europe

Maurizio Ferrari

Vita-Salute San Raffaele University, San Raffaele Scientific Institute, Genomic Unit for the Diagnosis of Human Pathologies, Centre for Translational Genomics and Bioinformatics, and Diagnostica e Ricerca San Raffaele SpA, Milan, Italy

Corresponding author: ferrari.maurizio@hsr.it

The completion of human genome project and the development of new technologies for DNA testing started the revolution of the diagnostic laboratory. Every day, researchers discover the functions of new genes and increase the knowledge that can be translated into clinical practice. This growth in knowledge fuels, in turn, the expansion of DNA testing both for diagnosis and prediction of disease susceptibility. Moreover in the post genomic era, the screening of many different genetic polymorphisms and copy number variations in large populations represents a major goal that will facilitate the understanding of individual genetic variability in the development of multi-factorial diseases and drug response and toxicities.

For the future of genomics is demanding the rapid evolution of miniaturization and high-throughput

obrade. Primjena osobnih genetičkih informacija za predviđanje podložnosti bolesti i usmjeravanje proaktivne zdravstvene skrbi može preobraziti naš cijeli zdravstveni sustav. U budućnosti će poznavanje vlastitog genetičkog koda osobi omogućiti da provede promjene u načinu života i okolini u ranoj životnoj dobi i time izbjegne ili smanji težinu genetičkog oboljenja. Napredne spoznaje o podložnosti bolesti omogućiti će pažljivo praćenje i ranu intervenciju. Poznavanje bolesnikova genetičkog profila liječniku pruža mogućnost propisivanja najučinkovitijeg lijeka s najmanjim brojem nuspojava. Takav profil pokazuje koliko dobro organizam metabolizira, na temelju čega liječnik može odrediti najsigurnije i najučinkovitije doziranje. Propisivanjem lijekova s manjim ili nikakvim nuspojavama ujedno se potiče i povećava bolesnikovo pridržavanje terapije. Ključni izazovi u istraživanju mogu se postaviti na razini Europske zajednice (EU) unutar razvoja Zajedničkog strateškog okvira za financiranje istraživanja i inovacija u EU (Common Strategic Framework, CSF) od 2014. godine.

Ključne riječi: projekt ljudskog genoma; nove tehnologije; višefaktorske bolesti; farmakogenetika; prediktivna medicina

genotyping technologies toward increased speed and reduced cost.

The use of personal genetic information to predict disease susceptibility and guide proactive care has the power to transform our entire healthcare system. In the future, knowing one's genetic code will allow a person to make lifestyle and environmental changes at an early age to avoid or lessen the severity of a genetic disease. Advance knowledge of susceptibility will allow for careful monitoring and early intervention. Knowledge of a patient's genetic profile will allow a doctor to prescribe the most effective medication with least amount of side effects. The profile will also show how well the body metabolizes allowing doctors to determine the safest and most effective dosage. Prescribing drugs with little or no side effects will increase patient compliance. Key research challenges may be addressed at the EU level, for the development of the Common Strategic Framework (CSF) which will govern EU research and Innovation funding from 2014.

Key words: human genome project; new technologies; multi-factorial diseases; pharmacogenetics; predictive medicine

## Uloga laboratorijske medicine u prediktivnoj medicini

Jadranka Sertić

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Jadranka.Sertic@kbc-zagreb.hr

Prediktivna medicina je novo područje zdravstvene skrbi koje uključuje mogućnost sprječavanja bolesti prije nego se ona pojave, te ohrabruje pojedince da promijene načine života. To područje ujedno uvodi novi vid medicinske prakse i popratne nove odnose između liječnika, laboratorijskih eksperata i bolesnika. Primjena prediktivne medi-

## The role of laboratory medicine in predictive medicine

Jadranka Sertić

Department of Laboratory Diagnostics, School of Medicine, University of Zagreb, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

Corresponding author: Jadranka.Sertic@kbc-zagreb.hr

Predictive medicine is a new area of health care that involves the possibility to prevent a disease before it affects individuals, and thus encourages them to change their lifestyle. This area also introduces a novel aspect of medical practice and accompanying new relations between physicians, laboratory experts and patients.



cine obuhvaća sljedeća područja: reproduktivnu medicinu i pedijatriju, neurodegenerativne bolesti, šećernu bolest, molekularnu onkologiju, infektivne bolesti, epigenetiku i starenje, te farmakogenetiku, odnosno uključuje predviđanje rizika za oboljenja poput, primjerice, karcinoma dojke i molekularne bolesti.

Prediktivna medicina, kao i preventivna i personalizirana medicina, nije usmjerena na dijagnozu postojeće bolesti ili liječenje, već na otkrivanje i smanjenje rizika te se stoga smatra da će imati jednu od vodećih uloga u medicini 21. stoljeća. Razvoj novih tehnologija u laboratorijskoj medicini utjecao je na razvoj prospektivne zdravstvene skrbi. Tako citomika, genomika, proteomika, metabolomika i bioinformatika imaju utjecaj na predviđanje rizika bolesti, mjerenje opterećenja bolestima, praćenje patogeneze, predviđanje događaja u bolesti, te terapijsku evaluaciju.

Unutar okvira personalizirane medicine, pravilna primjena prediktivne medicine može korištenjem ranih biomarkera rezultirati prednostima za pacijenta u smislu prevencije ili ranog otkrivanja bolesti te prednostima za zdravstveni sustav zbog mogućeg smanjenja troškova skrbi. Sadašnji napredak laboratorijske medicine, uključujući molekularna i genomska testiranja, omogućava mjerenja na razini nukleinskih kiselina, proteina i metabolita te time doprinosi postavljanju dijagnoze i terapijskom praćenju u okvirima individualizirane medicine.

Ključne riječi: laboratorijska medicina; prediktivna medicina; personalizirana medicina

The application of predictive medicine comprises the following fields: reproductive medicine and pediatrics, neurodegenerative diseases, diabetes, molecular oncology, infectious diseases, epigenetics and ageing, and pharmacogenetics; it involves the prediction of risk for illnesses like, e.g., breast cancer and molecular diseases.

Similarly to preventive and personalized medicine, predictive medicine does not focus on diagnosis or therapy of existing disease, but rather on risk detection and reduction, and it is therefore considered that it will play one of the leading roles in the medicine of the 21st century. The development of new technologies in laboratory medicine has influenced the development of prospective health care. Thus, cytomics, genomics, proteomics, metabolomics and bioinformatics impact on the prediction of disease risk, determination of disease load, pathogenesis definition, anticipation of disease-related events, and therapeutic evaluation.

Within the framework of personalized medicine, the proper application of predictive medicine, that includes the use of early biomarkers, results in advantages for the patient in terms of prevention and early disease detection and in advantages for the healthcare system that involve possible reduction in healthcare costs.

Current progress in laboratory medicine, including molecular and genomic testing, allows measurements at the level of nucleic acids, proteins and metabolites and thus contributes to diagnosis and therapeutic monitoring within the framework of personalized medicine.

Key words: laboratory medicine; predictive medicine; personalized medicine

## **Prediktivna dijagnostika karcinoma prostate i kolorektalnog karcinoma**

Michael Neumaier

Institut za kliničku kemiju, Medicinski fakultet u Mannheimu Sveučilišta u Heidelbergu, Mannheim, Njemačka  
gostujući profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje: michael.neumaier@medma.uni-heidelberg.de

Karcinom prostate je najčešćija maligna bolest u muškaraca. Međutim, visoka učestalost lokaliziranog karcinoma prostate, otežano stupnjevanje i niske pozitivne prediktivne vrijednosti dijagnostičkih testova stvaraju ozbiljan problem u smislu predijagnosticiranja (dijagnoza i latentnog i kliničkog ili manifestnog karcinoma prostate). Danas još ne postoje precizno navedeni kriteriji po kojima bi se određeni karcinom prostate proglasio klinički latentnim te se ulažu veliki naponi kako bi se poboljšala ovakva situacija provođenjem brojnih ispitivanja novih biomarkera za bolje predviđanje klinički relevantnih slučajeva karcinoma prostate.

Kod kolorektalnog karcinoma je drugačija situacija jer postoji učinkovit program ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma putem probira kolonoskopijom te se stupnjevanje kolorektalnog karcinoma vrši molekularnim profiliranjem.

Nadalje, postoje određene ciljane terapije ili su još u fazi istraživanja – na temelju znanstvenih patobiokemijskih dokaza – te obećaju veću učinkovitost liječenja. U predavanju će se raspravljati o suvremenom razvoju te primjeni analitičke tehnologije za ta dva entiteta raka, koja omogućuje ranije postavljanje dijagnoze i poboljšava praćenje rekurentnog i progresivnog oblika bolesti.

Ključne riječi: karcinom prostate; kolorektalni karcinom; probir; personalizirana medicina

## **Predictive diagnosis of prostate cancer and colon cancer**

Michael Neumaier

Institute for Clinical Chemistry, Medical Faculty Mannheim of the University of Heidelberg, University Hospital Mannheim, Mannheim, Germany

Corresponding author: michael.neumaier@medma.uni-heidelberg.de

Prostate cancer is the most prevalent malignant disease in men. Early diagnosis is the major goal of screening program. However, the high prevalence of localized PCa, the difficult classification of this malignancy and the low positive predictive values of diagnostic tests generate the serious problem of overdiagnosis. Great efforts are being made to improve this situation by identifying novel biomarkers for a better prediction of clinically relevant cases.

A somewhat different situation exists in colorectal cancer, because screening by colonoscopy is effective and tumour classification can be regarded as solved by means of molecular profiling.

Furthermore, specific targeted therapies exist or are being explored that – on the basis of scientific pathobiochemical evidence – promise higher effectiveness. Recent developments and analytical technologies allowing to earlier diagnosis and improved monitoring of recurrent and progressive disease will be discussed for these two cancer entities.

Key words: prostate cancer; colorectal cancer; screening; individualized medicine

## Prediktivna dijagnostika raka dojke

Sonja Levanat

Laboratorij za nasljedni rak, Zavod za molekularnu medicinu,  
Institut "Ruđer Bošković", Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: levanat@irb.hr

Rak dojke je jedan od najčešćih tumora u žena. Epidemiološki podaci ukazuju da 5-15% svih karcinoma dojke i/ili jajnika ima obiteljsko nasljeđe, te da mutacije gena BRCA1 i BRCA2 imaju veliku ulogu kod nasljednih oblika ove bolesti. Žene s prisutnom mutacijom u genu BRCA1 ili BRCA2 imaju vjerojatnost 45-85% za razvoj raka dojke te vjerojatnost 11-39% za razvoj raka jajnika do 70. godine života.

Tumori koji se razvijaju kod nositelja mutacija imaju nefunkcionalne gene BRCA1 ili BRCA2, koji su u zdravim normalnim stanicama uključeni u procese popravka oštećenja DNA. Takvi tumori pokazuju i povećanu osjetljivost na kemijske agense koji oštećuju DNA i na PARP1 inhibitore. Te se spoznaje već primjenjuju u novim ciljanim terapijama kod nositelja mutacija. Uspješan postupak izlječenja najbolje će se postići suradnjom patologa, onkologa i genetičkog laboratorija koji obavlja testiranje na mutacije u genu BRCA.

U Hrvatskoj se godišnje prosječno zabilježi 2.200 novooboljelih od karcinoma dojke i 400 novooboljelih od karcinoma jajnika, unazad 10 godina (s tendencijom umjerenog rasta), te svake godine umre 800 žena zbog karcinoma dojke (Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2006).

U Hrvatskoj je nedavno provedeno ispitivanje nasljednih predispozicija za razvoj karcinoma dojke i jajnika na temelju statusa mutacije gena BRCA1 i BRCA2 (vlastiti protokoli certificirani od strane EMQN) financirano od strane Zaklade Terry Fox i podržano od strane Hrvatske lige protiv raka pokazalo je frekvenciju mutacija u regiji.

Ključne riječi: nasljedni karcinom dojke; BRCA1; BRCA2; PARP inhibitori; prediktivna medicina; personalizirana medicina

## Predictive diagnosis of breast cancer

Sonja Levanat

Laboratory for Hereditary Cancer, Division of Molecular  
Medicine, Rudjer Boskovic Institute, Zagreb, Croatia

Corresponding author: levanat@irb.hr

Breast cancer is one of the most frequent tumors in women. Epidemiological data indicate that 5-15% of all breast and/or ovarian cancers are inherited, also is known that mutations in BRCA1 and BRCA2 genes play a major role in the hereditary susceptibility for this disease. Women carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2 gene have a 45-85% risk of developing breast cancer, and 11-39% risk of developing ovarian cancer, until the age of 70.

Tumors in mutation carriers contain nonfunctional BRCA1 or BRCA2 genes, which are involved in DNA repair in healthy cells. These tumors show and increased sensitivity to DNA damaging chemical agents and to PARP1 inhibitors. New targeted therapies of this type are already in use for treatment of mutation carriers. Successful treatment is most likely to be achieved through cooperation of a pathologist, oncologist and a genetic laboratory performing BRCA genes mutation screening.

In Croatia, an average of 2,200 new breast and 400 ovarian cancer cases have been reported annually over the last ten years (with a moderate tendency of increase), and 800 women die of breast cancer each year (Central Bureau of Statistics of Republic of Croatia and Croatian National Institute of Public Health, 2006).

The recent testing of inherited predisposition to breast and ovarian cancer in Croatia based on status of BRCA1 and BRCA2 (our own protocols certified by EMQN) in Croatia (funded by The Terry Fox Foundation and supported by Croatian League Against Cancer) showed mutation frequency in the region.

Key words: hereditary breast cancer; BRCA1; BRCA2; PARP inhibitors; individualized medicine

## **Predvidivi uspjeh liječenja onkoloških bolesti – može li farmakogenetika pomoći?**

Elizabeta Topić

Poliklinika Analiza Lab, Zagreb, Croatia  
Predsjednica Hrvatskog društva medicinskih biokemičara,  
Zagreb, Hrvatska  
Predsjednica EFCC Committee of Education and Training

Adresa za dopisivanje: elizabeta.topic@gmail.com

Cilj prediktivne medicine je predvidjeti buduću bolest pojedinca kako bi i liječnici i sami pacijenti mogli biti proaktivni u preobrazbi životnih navika i pojačanom nadzoru načina života i time spriječili ili postigli kasniju pojavu bolesti.

Farmakogenetika ima sličan cilj, koji se temelji na činjenici da se određivanjem genotipa pojedinca može predvidjeti uspjeh terapije. Farmakogenetika proučava molekularne mehanizme, koji su uključeni u terapijski odgovor, s ciljem optimizacije liječenja koja objedinjuje optimalnu djelotvornost lijeka i minimalan rizik od nuspojava.

Kemoterapija karcinoma uglavnom se određuje empirijski, pa se većina citotoksičnih substanci daje u fiksinih dozama određenim na temelju površine tijela ili tjelesne težine pojedinca. Većina tih lijekova ima uski terapijski indeks i ozbiljne posljedice zbog premale doze ili predoziranja. Oko 7% pacijenata pokazuje ozbiljne nuspojave na antitumorsku terapiju.

Farmakogenetika proučava genetske varijacije odnosno polimorfizme u genima koji kodiraju specifične lijek metabolizirajuće enzime, a koji se fenotipski mogu karakterizirati kao spori, brzi ili čak ultra brzi metabolizatori. Polimorfizmi u genima ciljnih molekula ili u receptorima lijeka mogu dovesti do pretjerane ili preniske ekspresije ciljnih molekula ili receptora lijeka što može dovesti do rezistencije ili toksičnosti standardnih kemoterapijskih ciklusa.

Danas su dostupni testovi za genotipizaciju koji mogu predvidjeti metabolički status pojedinca te, stoga, omogućiti procjenu rizika od neuspjeha lije-

## **Predicting success of the treatment of oncologic diseases: can pharmacogenetics help?**

Elizabeta Topić

Polyclinic Analiza Lab, Zagreb, Croatia  
Chairperson of Croatian Society of Medical Biochemists  
Chairperson of EFCC Committee of Education and Training

Corresponding author: elizabeta.topic@gmail.com

The aim of predictive medicine is to predict future disease of an individual and thus allow both physicians and patients to be proactive in transforming their life habits and in heightened monitoring of their lifestyle in order to prevent or delay the occurrence of disease.

Pharmacogenetics has similar aim that is based on the fact that therapy success can be predicted by determining the genotype of an individual. Pharmacogenetics studies the molecular mechanisms included in therapeutic response with the aim to achieve treatment optimization that combines optimal drug efficiency and the minimal risk of side effects.

Cancer chemotherapy is mostly determined empirically and most cytotoxic substances are administered in fixed doses determined on the basis of body surface area or body weight of an individual. Most of these drugs have a narrow therapeutic index and serious consequences in case of too low dose or overdose. Approximately 7% of patients demonstrate serious side effects as a result of anti-tumor therapy.

Pharmacogenetics studies genetic variations, or gene polymorphisms, that code for specific drug metabolizing enzymes and that can be phenotypically characterized as slow, fast or even ultra fast metabolizers. Gene polymorphisms in target molecules or drug receptors may lead to excessive or too low expression of target molecules or drug receptors, which may lead to resistance or toxicity of standard chemotherapeutic cycles.

Genotyping tests are currently available that may be used to predict the metabolic status of an indi-

ka ili od toksičnosti. Klinička se primjena farmakogenetike koristi u liječenju bolesnika s tiopurinima, fluoracilom i irinotekanom, što rezultira značajnim poboljšanjem u liječenju bolesnika. U budućnosti bi klinička validacija sve većeg broja farmakogenetskih testova te razvoj novih visoko djelotvornih tehnologija za genotipizaciju trebali još više promicati farmakogenetiku u kliničkoj praksi prema njenoj prediktivnoj ulozi za liječenje u kojem se lijek 'kroji' prema potrebama bolesnika.

Ključne riječi: farmakogenetika; antitumorski lijekovi; lijek metabolizirajući enzimi; prediktivna medicina; optimizacija terapije

vidual and thus allow assessment of the risk for drug inefficiency or toxicity. Clinical application of pharmacogenetics involves patient therapy with thiopurines, fluorouracil and irinotecan, which results in significant improvement in patient treatment. In the future, the clinical validation of an increasing number of pharmacogenetic tests and the development of new highly efficient genotyping technologies should further promote pharmacogenetics in clinical practice based on its predictive role in treatment where a drug is "tailored" according to patient's needs.

Key words: pharmacogenetics; antitumor drugs; drug metabolizing enzymes; predictive medicine; therapy optimization

## Farmakogenetički pristup u predviđanju uspješnosti antikoagulacijske terapije

Nada Božina

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: nbozina@kbc-zagreb.hr

Doziranje antikoagulanata kumarinskog tipa predstavlja izazov zbog njihova uskoga terapijskog raspona kao i velike varijabilnosti odnosa doze i učinka. Varfarin je oralni antikoagulant koji se najčešće propisuje kod dugotrajnog liječenja i prevencije tromboembolijskih događaja. Na sam učinak varfarina kao i potrebnu dozu utječu, uz druge faktore, farmakogenetičke varijacije poput polimorfizma jednog nukleotida u genu koji kodira enzim citokrom P-450 (CYP2C9). Dokazana je povezanost barem jednog prisutnog alela CYP2C9\*2 ili CYP2C9\*3 s potrebnom manjom dozom varfarina, teškom prekomjernom antikoagulacijom, značajnim rizikom krvarenja, te kasnijim stabiliziranjem terapije. U novijim je studijama ukazano da polimorfizmi jednog nukleotida u genu za K-epoksid-

## Pharmacogenetic approach in prediction of the anticoagulation therapy success

Nada Bozina

Department of Laboratory Diagnostics, School of Medicine, University of Zagreb, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

Corresponding author: nbozina@kbc-zagreb.hr

Dosing of the coumarin type anticoagulants presents a challenging task due to their narrow therapeutic range and large variability in dose-response relationship. Warfarin is the most commonly prescribed oral anticoagulant for long-term treatment and prevention of thromboembolic events. The patient's response to warfarin and dose requirements are influenced by, besides a number of factors, pharmacogenetic variations such as single nucleotide polymorphisms in the gene encoding the cytochrome P-450 2C9 enzyme (CYP2C9). An association between possession of at least one CYP2C9\*2 or CYP2C9\*3 allele and reduced warfarin dose requirement, severe overanticoagulation, major bleeding risk, and delayed time to reach stabilization has been convincingly demonstrated. Recent studies indicate that the single

ka ili od toksičnosti. Klinička se primjena farmakogenetike koristi u liječenju bolesnika s tiopurinima, fluoracilom i irinotekanom, što rezultira značajnim poboljšanjem u liječenju bolesnika. U budućnosti bi klinička validacija sve većeg broja farmakogenetskih testova te razvoj novih visoko djelotvornih tehnologija za genotipizaciju trebali još više promovirati farmakogenetiku u kliničkoj praksi prema njenoj prediktivnoj ulozi za liječenje u kojem se lijek 'kroji' prema potrebama bolesnika.

Ključne riječi: farmakogenetika; antitumorski lijekovi; lijek metabolizirajući enzimi; prediktivna medicina; optimizacija terapije

vidual and thus allow assessment of the risk for drug inefficiency or toxicity. Clinical application of pharmacogenetics involves patient therapy with thiopurines, fluorouracil and irinotecan, which results in significant improvement in patient treatment. In the future, the clinical validation of an increasing number of pharmacogenetic tests and the development of new highly efficient genotyping technologies should further promote pharmacogenetics in clinical practice based on its predictive role in treatment where a drug is "tailored" according to patient's needs.

Key words: pharmacogenetics; antitumor drugs; drug metabolizing enzymes; predictive medicine; therapy optimization

## Farmakogenetički pristup u predviđanju uspješnosti antikoagulacijske terapije

Nada Božina

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: nbozina@kbc-zagreb.hr

Doziranje antikoagulanata kumarinskog tipa predstavlja izazov zbog njihova uskoga terapijskog raspona kao i velike varijabilnosti odnosa doze i učinka. Varfarin je oralni antikoagulant koji se najčešće propisuje kod dugotrajnog liječenja i prevencije tromboembolijskih događaja. Na sam učinak varfarina kao i potrebnu dozu utječu, uz druge faktore, farmakogenetičke varijacije poput polimorfizma jednog nukleotida u genu koji kodira enzim citokrom P-450 (CYP2C9). Dokazana je povezanost barem jednog prisutnog alela CYP2C9\*2 ili CYP2C9\*3 s potrebnom manjom dozom varfarina, teškom prekomjernom antikoagulacijom, značajnim rizikom krvarenja, te kasnijim stabiliziranjem terapije. U novijim je studijama ukazano da polimorfizmi jednog nukleotida u genu za K-epoksid-

## Pharmacogenetic approach in prediction of the anticoagulation therapy success

Nada Bozina

Department of Laboratory Diagnostics, School of Medicine, University of Zagreb, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

Corresponding author: nbozina@kbc-zagreb.hr

Dosing of the coumarin type anticoagulants presents a challenging task due to their narrow therapeutic range and large variability in dose-response relationship. Warfarin is the most commonly prescribed oral anticoagulant for long-term treatment and prevention of thromboembolic events. The patient's response to warfarin and dose requirements are influenced by, besides a number of factors, pharmacogenetic variations such as single nucleotide polymorphisms in the gene encoding the cytochrome P-450 2C9 enzyme (CYP2C9). An association between possession of at least one CYP2C9\*2 or CYP2C9\*3 allele and reduced warfarin dose requirement, severe overanticoagulation, major bleeding risk, and delayed time to reach stabilization has been convincingly demonstrated. Recent studies indicate that the single

reduktazu (VKORC1) doprinose još većoj varijabilnosti odgovora na varfarin. Iako se većina bolesnika s povišenim međunarodnim normaliziranim omjerom (INR) uspješno obradi ambulantno, bolesnici se zbog većih ili manjih hemoragijskih komplikacija upućuju u hitni odjel te se hitno ukida antikoagulacijska terapija ili se bolesnik hospitalizira. Prekomjerna antikoagulacija tijekom dugotrajne terapije može biti prouzročena stimulacijskim faktorima poput progresije karcinoma, infekcije ili zatajenjem srca.

Maligne su bolesti povezane s poremećajem koagulacije, te se zna da izazivaju trombofilna stanja i često rezultiraju potrebom za dugotrajnom oralnom antikoagulacijskom terapijom, ali je u nekoliko slučajeva jasno dokazan odnos između maligne bolesti i koagulopatije inducirane varfarinom. Mogući mehanizmi uključuju izravan učinak na stvaranje ili funkciju koagulacijskih proteina, hepatičke učinke povezane s liječenjem, pothranjenost ili interakciju s varfarinom. Mnoge su studije potvrdile da bi genotipizacija (varijante VKORC1 i CYP2C9 kao važni genetički biljezi) mogla biti dragocjena kod doziranja varfarina, osobito u pacijenata s višestrukim faktorima rizika za krvarenje kao komplikaciju povezanu s prekomjernom antikoagulacijom.

Ključne riječi: kumarinski antikoagulant; farmakogenetika; personalizirana medicina

nucleotide polymorphisms in the gene encoding the vitamin K epoxide reductase (VKORC 1) contribute even to a larger extent to variability in response to warfarin. Although most of the patients with elevated INR are successfully managed in outpatient clinics, major or minor hemorrhagic complications are the reasons for referral to emergency department and urgent reversal of anticoagulation or hospitalization. Excessive anticoagulation during long-term therapy could be due to appearance of triggering factors, such as the progression of cancer, infection, or heart failure.

Malignant diseases are associated with abnormalities of coagulation, and are known to cause thrombophilic state and often results in the need for long-term oral anticoagulation therapy, but it is clearly demonstrated the relationship between malignancy and warfarin-induced coagulopathy in a number of settings. Possible mechanisms include a direct effect on coagulation proteins production or function, treatment-related hepatic effects, malnutrition or a potentiating interaction with warfarin. Many studies confirmed that genotyping (VKORC1 and CYP2C9 variants as important genetic markers) could provide the valuable aid in the management of warfarin therapy, particularly in patients with multiple risk factors for hyperanticoagulation associated hemorrhagic complications.

Key words: coumarins; anticoagulants; pharmacogenetics; individualized medicine

## Dostojanstvo osobe i etički relativizam

Jasenska Markeljević

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: jasenska.markeljevic@gmail.com

Danas, na početku 21. stoljeća suočavamo se s dominantnom paradigmatom naše civilizacije temeljenom na subjektivnom relativizmu. "Moderno društvo" snažno promovira racionalni liberalizam i Kartezijansku filozofiju uključujući i iluziju neograničenih mogućnosti u znanstvenim istraživanjima. Uvažavajući Hipokratovu zakletvu, UNESCO; religijska, kulturna i biopolitička obilježja društva, kao i znanstvenu praksu kreiranu tzv "cost/benefitom" i "lingvističkim inženjeringom", poštovanje temeljnih bioetičkih principa u znanstvenim istraživanjima i svakodnevnoj kliničkoj praksi je neophodno, kao i komunikacija nadležnih institucija prilikom kreiranja edukacijskih programa o najvažnijim temama iz područja bioetike (istraživanja matičnih stanica, abortus, eutanazija, medicinski potpomognuta oplodnja, kloniranje ljudskih bića itd.). U perspektivi je vrlo važno promovirati autentične životne ideale s ciljem zaštite ljudskog dostojanstva u svakom trenutku našeg života u svakodnevnoj medicinskoj praksi, edukaciji i znanosti.

Ključne riječi: dostojanstvo osobe; etički relativizam; medicinska etika i bioetika

## Dignity of human being and ethycal relativism

Jasenska Markeljević

Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Zagreb, University Hospital Centre Sestre milosrdnice, Zagreb, Croatia

Corresponding author: jasenska.markeljevic@gmail.com

Today, at the beginning of the 21st century we are faced with dominant paradigm of our civilization based on subjective relativism. "Modern society" strongly promotes rational liberalism and Cartesian philosophy, included the illusion of unlimited possibility in science investigations. Considering Hippocratic oath, UNESCO ethical declarations, religious, cultural and biopolitical features of the society, as well as scientific practice created by the cost/benefit dynamics and language engineering, bioethical principles in scientific achievements and everyday medical practice are necessary in order to promote institutional contacts on educational programs about main topics in bioethics (genetics, nanotechnology, stem cell research, abortion, euthanasia, medically assisted reproduction, cloning of human beings, etc). In perspective, it is of great importance to promote authentic life ideals, with the aim of asserting human dignity in every moment of our lives in every day medical practice, education and science.

Key words: dignity of human being; ethycal relativism; medical ethics