

**Российский национальный исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова  
Кафедра клинической лабораторной диагностики ФДПО**

**Щербо Сергей Николаевич**

**ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА КАК ОСНОВА**

**НОВОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.**

## **ФЕСТИВАЛЬ ГЕНОМИКИ 2015, БОСТОН:**

**«Вчера вернулся с Фестиваля Геномики. Как-будто слетал на другую планету или побывал в будущем. Ошеломлен геномной революцией, которая набирает ход. Я работаю в одном из самых передовых институтов, однако, чувствовал себя провинциалом на этом празднике высоких технологий.**

**Через пять лет будут расшифрованы геномы сотен тысяч людей, а через десять – геномы сотен миллионов людей.**

**Ничего в человеческом деле (здоровье, питание, медицина, работа, секс, размножение, друзья, образование, политика) не будет делаться без геномного анализа**

**Поставлена задача предсказания фенотипа по геному. Разработаны методики измерения фенотипа и представления его в цифровом виде. По геному научатся предсказывать предполагаемые заболевания, оптимальные лекарства, а также, лицо, рост, вес, голос, интеллект, оптимального брачного партнёра и всё-всё другое. Анализ будут делать машины, которые можно будет гонять в домашних условиях. В этот проект вкладываются колоссальные частные деньги. Всё серьёзно.»**

**Грядет эра персонализированной медицины и готовиться к ней нужно уже сегодня.**

*Джордж Черч. 2007*

**Медицина XXI века: Медицина 4 «П»**

**П**редиктивная (предсказательная)

**П**редупредительная (профилактическая)

**П**артисипаторная (participatory) – *пациент участник процесса, его информируют и обучают. Ему помогают в выборе, о нем заботятся.*

**П**ерсонализированная (индивидуальная)

*Лерой Гуд (Leroy Hood) США, 2008)*

**П**рецизионная **2015 год**

**Медицина 5 «П»**

# **Программа фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013-2020**

**ГОДЫ ( Распоряжение Правительства РФ 03.12.2012 г.)**

**Ближайшей целью российской медицины  
является внедрение персонализированной  
медицины, предполагающее не уход от  
традиционной медицины, а формирование на  
основе традиционного базиса  
персонализированного подхода к каждому  
человеку с учетом индивидуальной  
фармакокинетики, создания аутологичных  
клеточных и тканевых продуктов, в том числе  
комбинированных.**

## **Национальная технологическая инициатива**

Президент России В.В. Путин поручил правительству в 2016 году выделить из федерального бюджета средства на поддержку программы «Национальная технологическая инициатива» (НТИ), которая охватывает несколько направлений, в том числе развитие персонализированной медицины. Финансовые вливания в «Национальную технологическую инициативу» составят до 10 млрд рублей. Агентством стратегических инициатив перечислены основные направления НТИ, в частности, в группе «Рынки» обозначено направление «HealthNet» (персональная медицина).

## **Эффективность персонализированной лекарственной терапии некоторых форм онкологических заболеваний**

<b>Меланома</b>	<b>73%</b>
<b>Колоректальный рак</b>	<b>51%</b>
<b>Рак эндометрия</b>	<b>43%</b>
<b>Рак поджелудочной железы</b>	<b>41%</b>
<b>РМЖ</b>	<b>32%</b>

# **МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ФОРУМ 2012 ГОДА**



**Лидеры Всемирного экономического форума 2012 года назвали 10 важнейших технологий, которым в этом году стоит уделить повышенное внимание. Персонализированная медицина, синтетическая биология, обработка информации представлены в этом списке.**

**Персонализированная медицина и предотвращение распространения болезней поможет улучшить здравоохранение в мире. Прорыв в таких областях как геномика, протеомика и метаболомика открывают возможности для создания ‘личной’ медицины — лекарств, учитывающих особенности конкретного человека.**

# ВРАЧ-КОНСУЛЬТАНТ И ПАЦИЕНТ

МЕДИЦИНА ВО ВСЕ ВРЕМЕНА ОСНОВНОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЯЛА УЖЕ ЗАБОЛЕВШЕМУ ЧЕЛОВЕКУ.

ВОПРОС «ЧЕМ БОЛЕН ПАЦИЕНТ?» В БУДУЩЕМ МОЖЕТ ПРЕВРАТИТЬСЯ В ЗАДАЧУ «**ЧЕМ МОЖЕТ ЗАБОЛЕТЬ ЭТОТ ЧЕЛОВЕК И ЧТО СЛЕДУЕТ ПРЕДПРИНЯТЬ СЕГОДНЯ, ЧТОБЫ ЭТОГО НЕ ДОПУСТИТЬ**»



## Предиктивно-превентивная медицина

Согласно результатам научных исследований с помощью новой генетики и принципа взаимодействия между геном и окружающей средой мы можем выиграть до 14 лет жизни с хорошим состоянием здоровья. Затормозить процессы старения.

(Clarke, 2003; Pesch et al., 2004)



Можно выделить три главные проблемы развития ПМ: первая, **научная** (плохое понимание молекулярных механизмов или недостаток биомаркеров связанных с некоторыми заболеваниями), вторая, **организационно-практические вопросы** (сбор электронной диагностической информации, неприкосновенности частной жизни, обучение медицинского персонала и пациентов) и третья, **экономические проблемы**.



**По последним прогнозам в США  
к 2018 г. расходы на здравоохранение должны  
увеличиваться на 6% в год.**

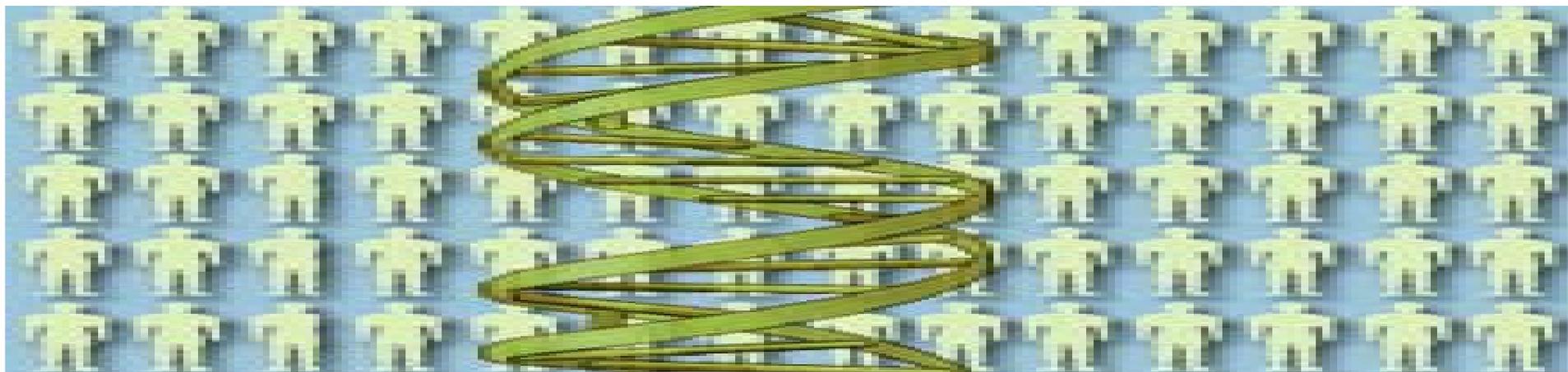
**Рост экономики и ВВП не успевает за этим  
процессом. Возникает проблема, когда страна не  
может лечить людей в необходимом объеме.  
После 2018 г. ожидается еще большее ускорение  
роста расходов на здравоохранение.**



В Nature Medicine опубликована статья, в которой крупные мировые стратеги здравоохранения задались вопросом определения главных ресурсов здравоохранения с точки зрения эффективности работы.

Проведено специальное исследование: к тысяче пациентов с определенной патологией применили современное стандартное лечение, средний уровень возможный на сегодня терапии, и эффективность оказалась 30%. К другой тысяче больных применили подходы ПМ и эффективность составила до 70%.

Таким образом, уже сегодня, опираясь на современные лекарственные и инструментальные ресурсы, эффективность лечения можно повысить на 40%!



**Персонализированная медицина  
(персонифицированная медицина)**

**Термин «personalized medicine»**

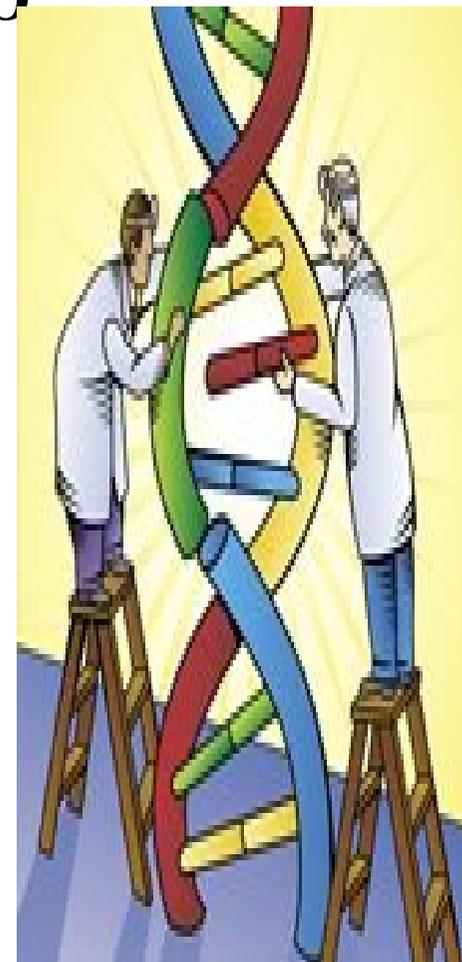
**впервые появился в качестве названия  
монографии, изданной в 1998 году:**

**Jain R.R. Personalized Medicine, Decision  
Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1998.**



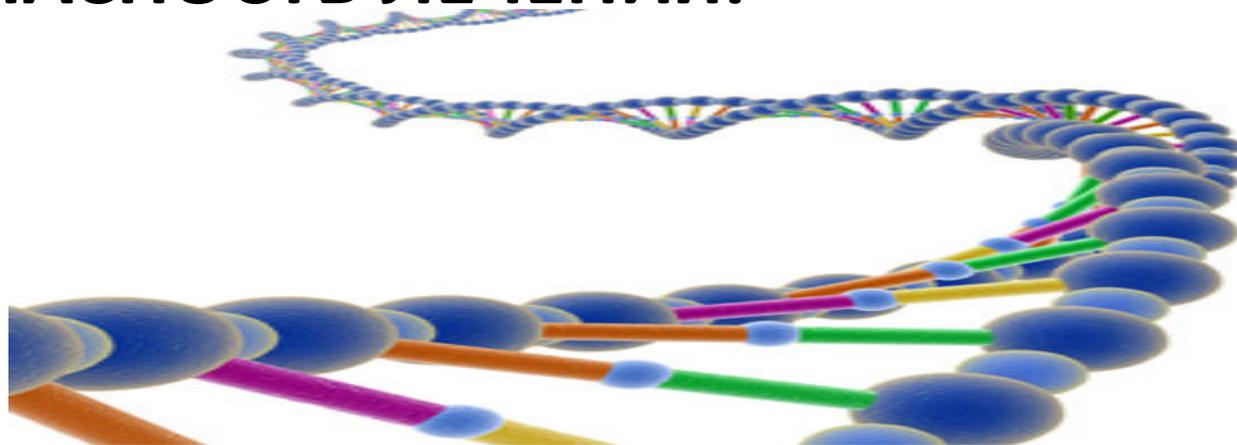
# **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА  
ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ИНТЕГРАЛЬНУЮ  
МЕДИЦИНУ, КОТОРАЯ ВКЛЮЧАЕТ  
РАЗРАБОТКУ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ  
СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
НА ОСНОВЕ ГЕНОМИКИ, ПРОТЕОМИКИ  
И ДРУГИХ «ОМИК», ТЕСТИРОВАНИЯ НА  
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ  
К ЗАБОЛЕВАНИЯМ, ПРОФИЛАКТИКУ,  
ОБЪЕДИНЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ  
С ЛЕЧЕНИЕМ И МОНИТОРИНГОМ  
ЛЕЧЕНИЯ**



# ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ И  
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА ДОЛЖНЫ  
СТАТЬ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКОЙ В  
ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ, ТАК КАК  
ОБЕСПЕЧИВАЮТ КЛИНИЧЕСКУЮ И  
ЭКОНОМИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ,  
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ.**



# **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ И ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

**ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА  
ЗАНИМАЕТСЯ ВОПРОСАМИ ВНЕДРЕНИЯ  
НОВЕЙШИХ ДОСТИЖЕНИЙ ЕСТЕСТВЕННЫХ  
НАУК И БИОИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В МЕДИЦИНСКУЮ, В ЧАСТНОСТИ  
ЛАБОРАТОРНУЮ ПРАКТИКУ.**

**ПРИМЕР: ПРОЕКТ ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА И  
ТЕХНОЛОГИЯ СЕКВЕНИРОВАНИЯ.**



# ЛАБОРАТОРНАЯ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

В настоящее время сложились новые предпосылки для **переоценки роли лабораторной медицины в общей системе клинических дисциплин**, что обусловлено требованиями, которые выдвигаются в связи со стремительным развитием современных подходов и принципов **доказательной и персонализированной медицины**, более глубоким пониманием характера междисциплинарных отношений.



# **ЗАДАЧИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ:**

- 1. ПОНЯТЬ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НАЙТИ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ БИОМАРКЕРЫ**
- 2. СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО ДЕЙСТВУЮЩИХ НА НУЖНЫЕ МИШЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С ПАТОЛОГИЕЙ**
- 3. БОЛЕЕ ГЛУБОКОЕ ПОНИМАНИЕ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДПОПУЛЯЦИЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, РАЗДЕЛЕНИЯ ИХ НА ТИПЫ И ПОДТИПЫ**



**Исполнитель:** Европейский консорциум Gabriel

**Сотрудничество:** 164 ученых из 19 стран (23 исследовательских групп)

**Объекты исследования:** 10 000 астматиков (дети и взрослые) и 16 000 здоровых индивидуумов.

## Ключевые результаты проекта GABRIEL (2006-2010 г.г.)

Обнаружены новые гены, участвующие в иммунном ответе, проницаемости эпителия бронхов и контроле скорости восстановления повреждений слизистой оболочки дыхательных путей.

- **Астму считали единой болезнью. Но полученные результаты предполагают биологические различия для трех клинических форм: детская, астма взрослых и тяжелая астма.**
- Аллергия является вторичным по отношению к дефектам слизистой оболочки дыхательных путей при астме и кожного барьера у детей с экземой. Терапия только аллергии не будет эффективна.
- Предсказательная ценность генетических тестов низкая. Необходима идентификация внешнесредовых факторов.
- **Обозначены мишени для эффективной терапии астмы.**

# **ФИЛОСОФСКИЕ ПРОТИВОРЕЧИЯ И КОНФЛИКТЫ ПМ**

**1. ИДЕЯ ПМ ДЛЯ КАЖДОГО КОНКРЕТНОГО ЧЕЛОВЕКА НЕВЫПОЛНИМА, Т.К. ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО БЫЛО БЕЗОПАСНЫМ, НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ.**

**2. МЕДИЦИНА СТРЕМИТСЯ К СИСТЕМАТИЗАЦИИ И КЛАССИФИКАЦИИ, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ НЕДОСТАТКИ (СЛОЖНОСТЬ ОРГАНИЗМА, ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПАТОЛОГИЙ И ДР.).**

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПОЗВОЛЯЕТ ГОСУДАРСТВУ РЕШАТЬ НРАВСТВЕННО-ЮРИДИЧЕСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ.**

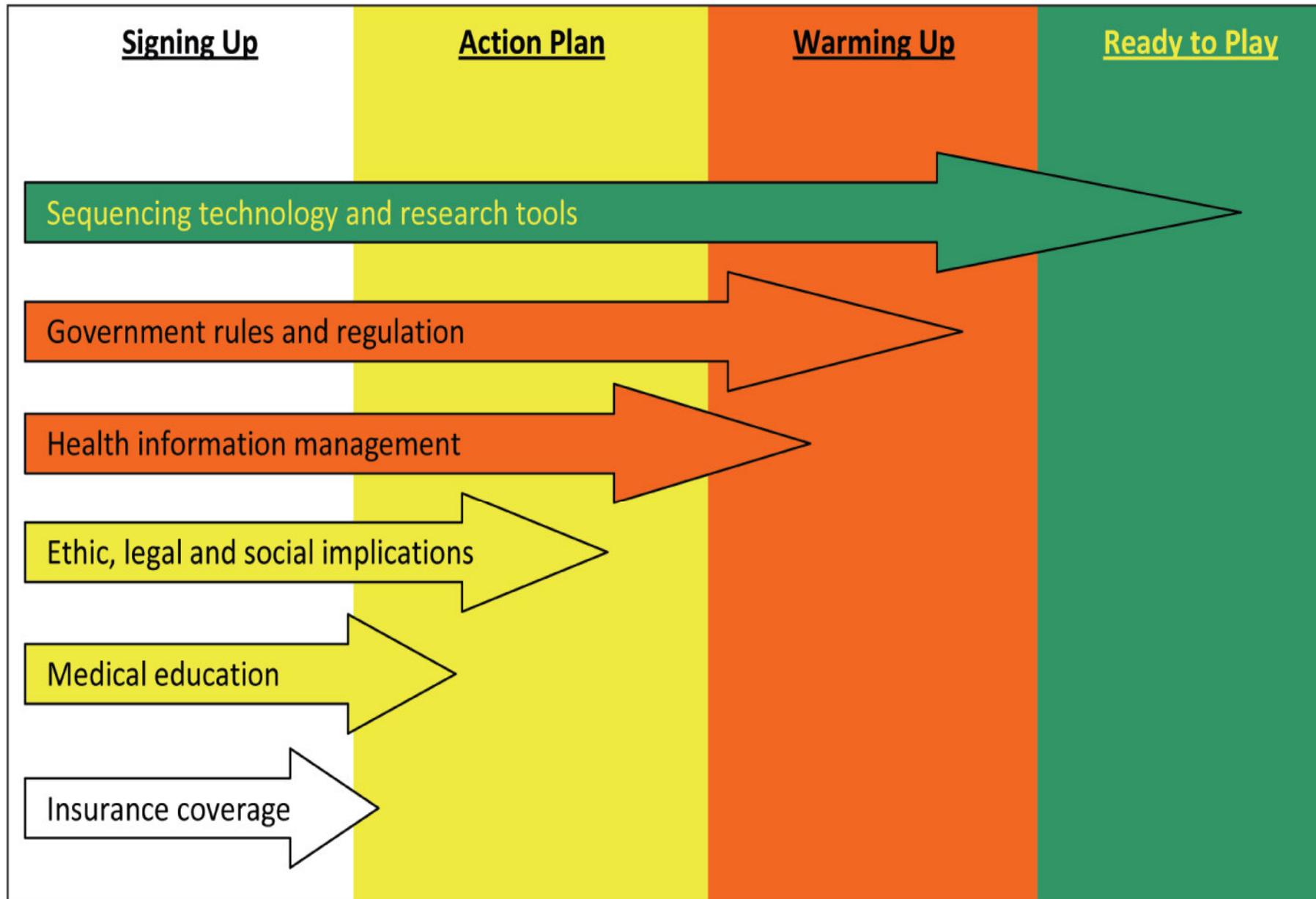
## **ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Наибольший прогресс в применении подходов ПМ наблюдается в диагностике и лечении мультифакторных заболеваний: онкологии, кардиологии, эндокринологии, лабораторной медицине, гинекологии, ревматологии, других областях медицины, а также фармакологии (фармакогенетика, фармакогеномика), выявление лекарственной резистентности, разработке и клинических испытаниях лекарственных средств. В организационных аспектах это ранняя диагностика, оценка риска, профилактика, мониторинг лечения.**

**Определение этнической принадлежности пациента –**  
**один из способов быстрой оценки вероятности**  
**развития у него определенного заболевания или**  
**реакции на ЛС.**  
**Однако судить об этом можно, только проведя**  
**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ (ГТ).**



Source: Hua LV



**This diagram portrays the stage of readiness of the important players for implementation of personalized medicine, according to the Personalized Medicine Coalition.**

**Национальные институты здоровья США (NIH) создают группу из одного миллиона людей, которые будут участвовать с 2016 г. в масштабных медицинских исследованиях, в задачу которых входит:**

- Количественно оценить риски для ряда заболеваний, включая факторы окружающей среды, генетические факторы и сочетания этих факторов**
- Понять причины индивидуальных отличий реакций людей на общепринятую терапию (фармакогеномика)**
- Найти биологические маркеры, которые указывают или уменьшают риск развития обычных болезней**
- Внедрить технологии мобильного здоровья (mHealth), чтобы следить за действиями участников, физиологическими параметрами и состоянием окружающей среды**
- Развить новые классификацию болезней и их взаимосвязей**
- Предоставить участникам исследования данные и информацию, которые улучшат их здоровье и создадут базу для испытаний направленной терапии.**

## **КРУПНЕЙШАЯ БАЗА ДАННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ (Великобритания, 2015 г.)**



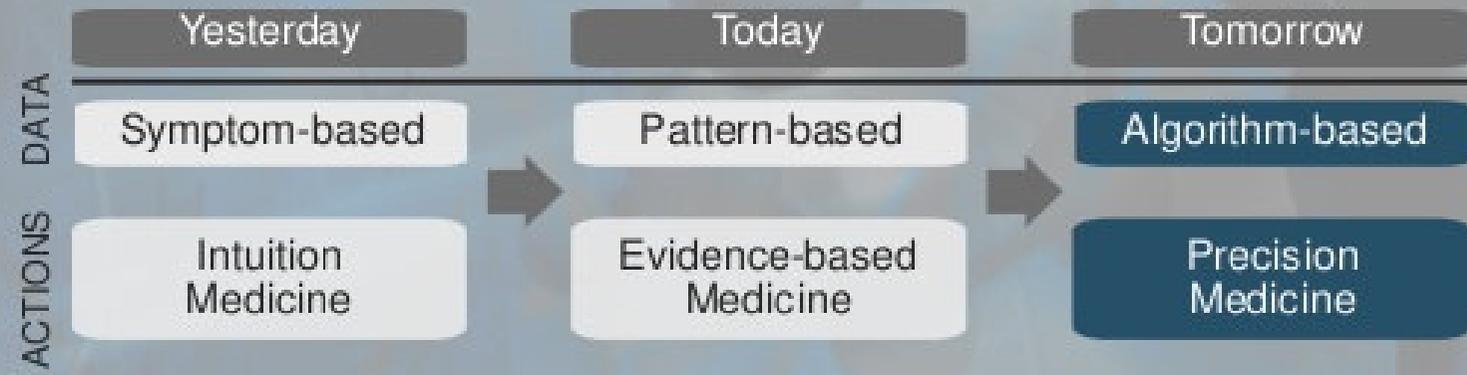
Десять крупнейших фармацевтических и биотехнологических компаний договорились о сотрудничестве с британской государственной организацией Genomics England с целью использования генетической информации пациентов Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) в медицинских исследованиях, **чтобы расшифровать геном 100 тысяч пациентов, страдающих от онкологических или редких заболеваний.** Старт проекта «**100 тысяч геномов**» состоялся в 2012 г. (бюджет 100 млн евро) и к 2015 г. удалось расшифровать геном 3 тысяч пациентов. Если к 2017 г. компании смогут достигнуть своей цели и расшифровать 100 тысяч геномов, они соберут одну из крупнейших в мире базу данных генетической информации.

# ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА

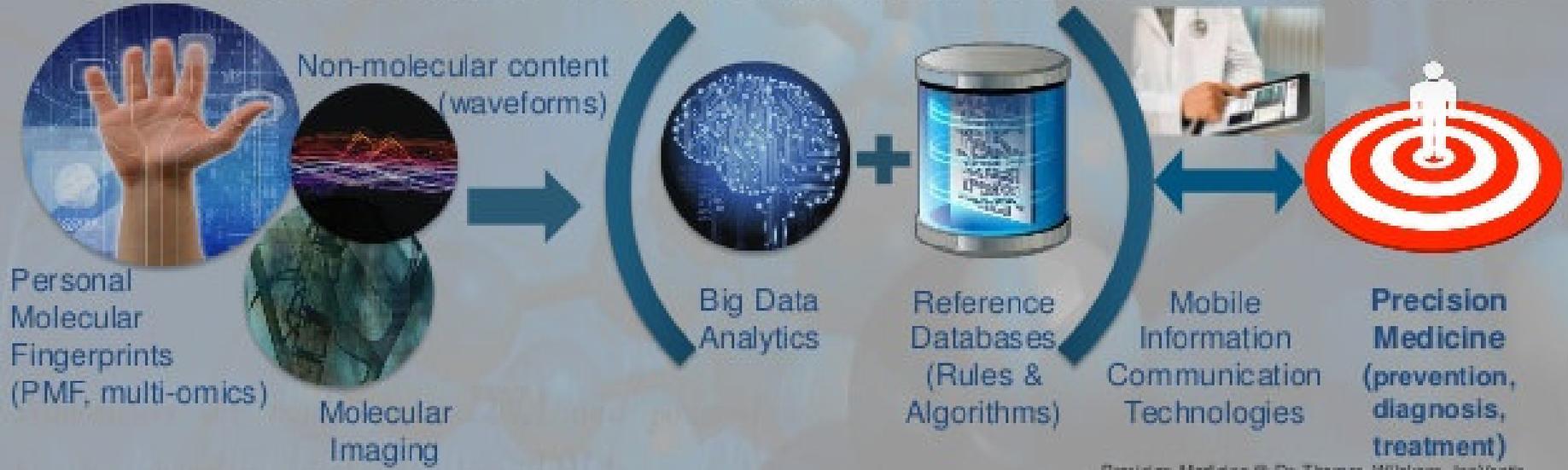




# Precision Medicine - Paradigm Shift



*Application of rules, algorithms and reference databases enables ACTIONABLE clinical decision support & PRECISE/EFFICIENT care*



**ПОИСК НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ  
ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ И  
ОМИКСНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ.**



Врачам необходимо помочь сориентироваться в  
многообразии лабораторных тестов.

Каждый год терапевты, осуществляющие первичный прием, только в США принимают около 0,5 миллиарда амбулаторных пациентов, и в 30% случаев назначают анализы. За последние 20 лет количество возможных анализов, как минимум, удвоилось и теперь насчитывает примерно 3500 видов.

В 14,7% случаев врачи испытывают неуверенность при назначении исследований,  
и в 8,3% случаев — при интерпретации полученных результатов.



**Genomics (DNA- 25,000 genes)**

**Геномика**



**Transcriptomics (RNA - 100,000 mRNA's)**

**Транскриптомика**

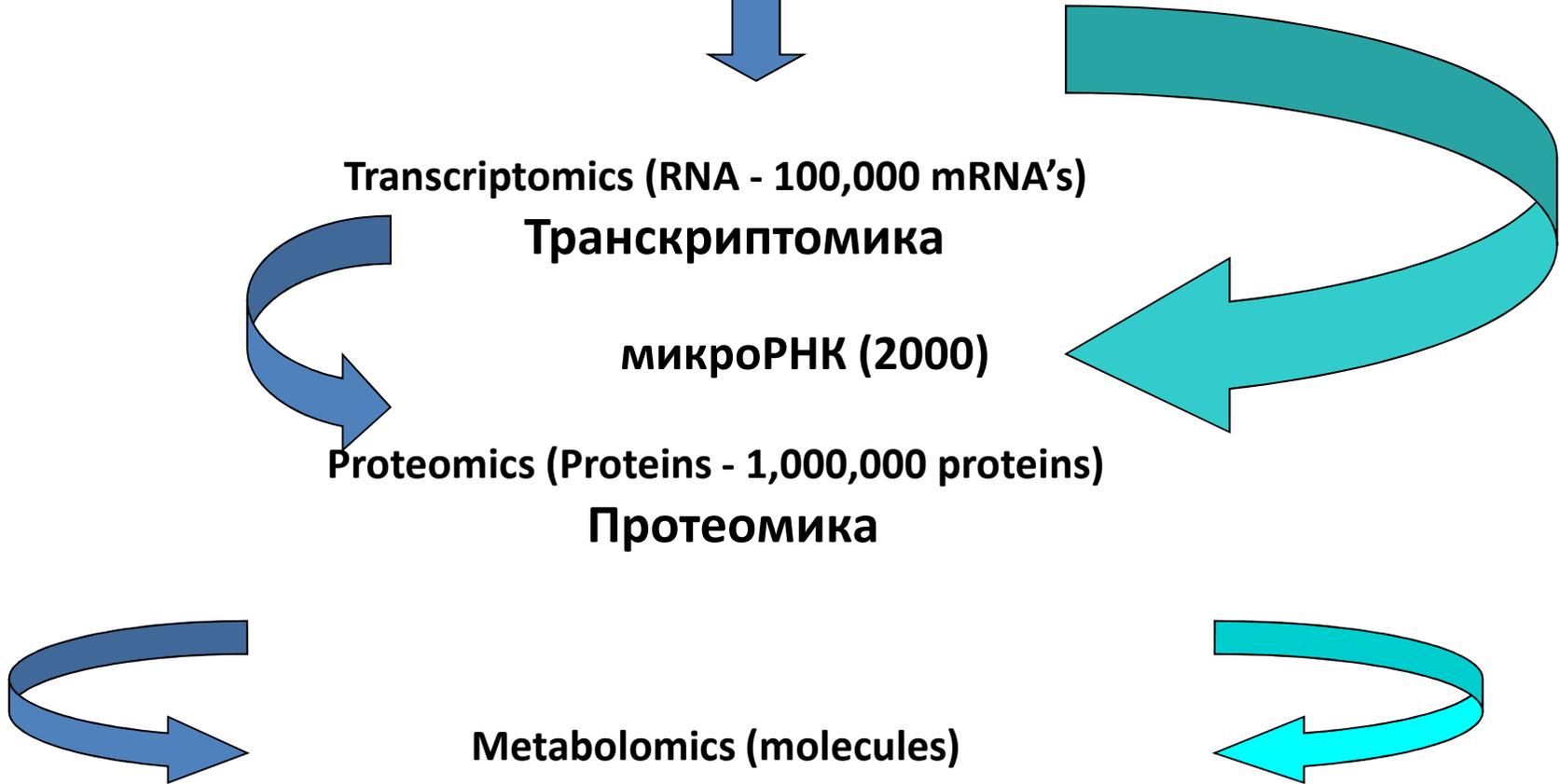
**микроРНК (2000)**

**Proteomics (Proteins - 1,000,000 proteins)**

**Протеомика**

**Metabolomics (molecules)**

**Метабономика**

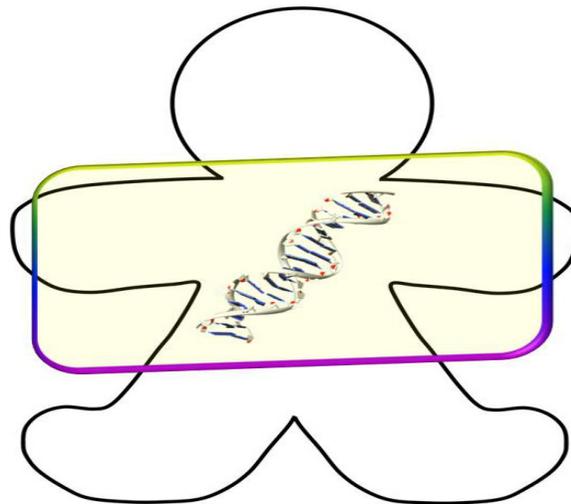


# **ГЕНОМИКА. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ.**



# Геномика – комплексная наука, изучающая геномы.

Геном в последнее время рассматривается как открытая система, поэтому возникли новые разделы генетики: **экогенетика, фармакогенетика, нутригенетика, токсикогенетика, и др.** Одно из интенсивно развивающихся в последнее время направлений-генетика популяций (популяционная генетика).

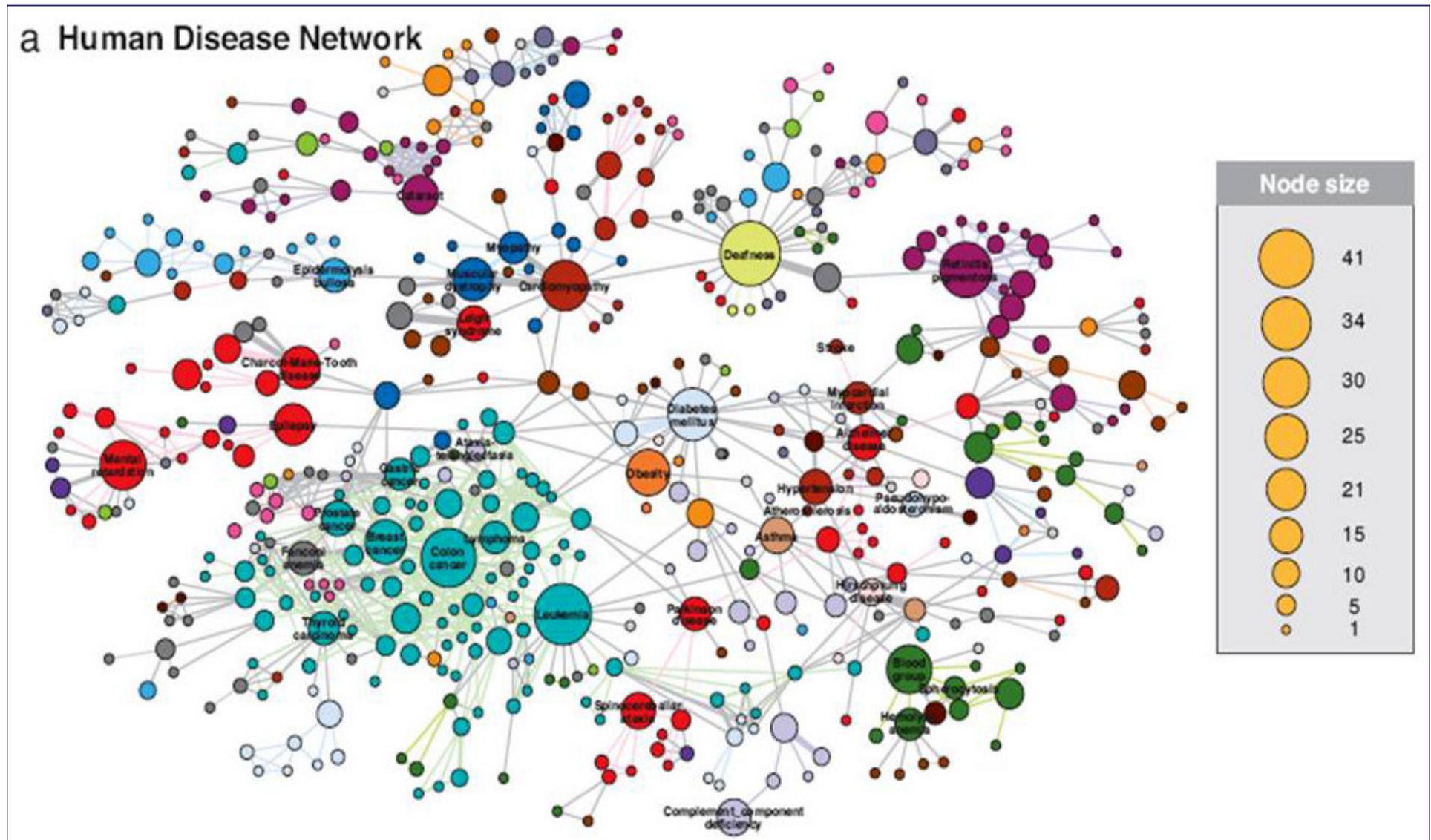


# **ГЕННЫЕ СЕТИ – ОСНОВА ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**ГЕННАЯ СЕТЬ – ЭТО ГРУППА  
КООРДИНИРОВАННО ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ  
ГЕНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩАЯ ФОРМИРОВАНИЕ  
ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОРГАНИЗМА  
(МОЛЕКУЛЯРНЫХ, БИОХИМИЧЕСКИХ,  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ)**

**Составление генной сети для каждого  
мультифакториального заболевания, идентификация в  
ней центральных генов и генов-модификаторов,  
анализ ассоциации их полиморфизма с конкретным  
заболеванием, разработка на этой основе комплекса  
профилактических мероприятий для конкретного  
пациента составляют основу современной  
ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ.**

## СЕТЬ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА (Goh et al., 2007)



КРУГИ – болезни; РАЗМЕРЫ КРУГА – число генов-кандидатов МФЗ (шкала - справа);

ЛИНИИ - гены общие для нескольких МФЗ (толщина линий - соответствует числу генов)

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

## Deciphering Complex Disease

A systems biology approach using the SOLiD™ System

Detect and Sequence Insertions and Deletions

Discover and Quantitate Non-Coding RNA

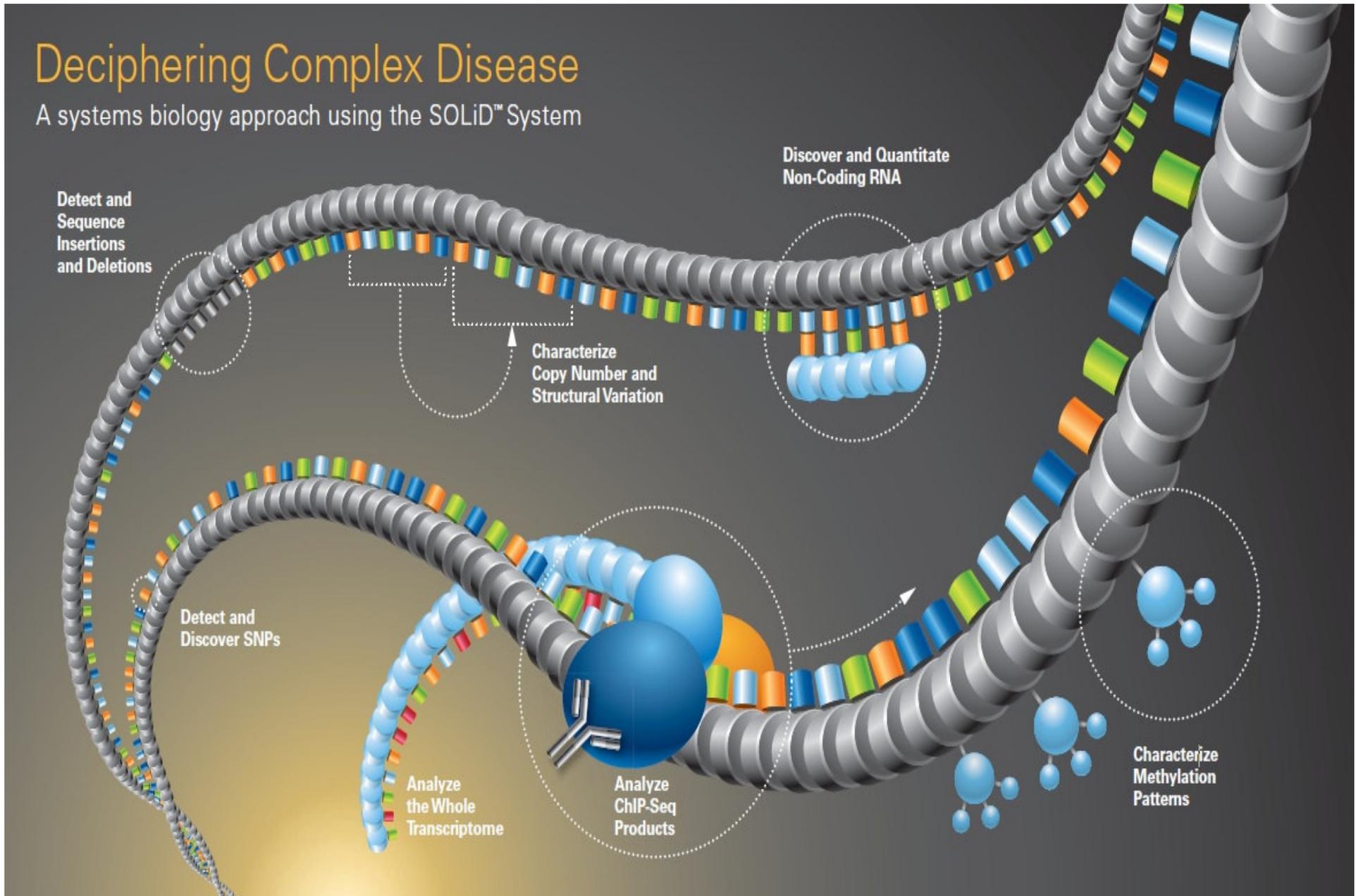
Characterize Copy Number and Structural Variation

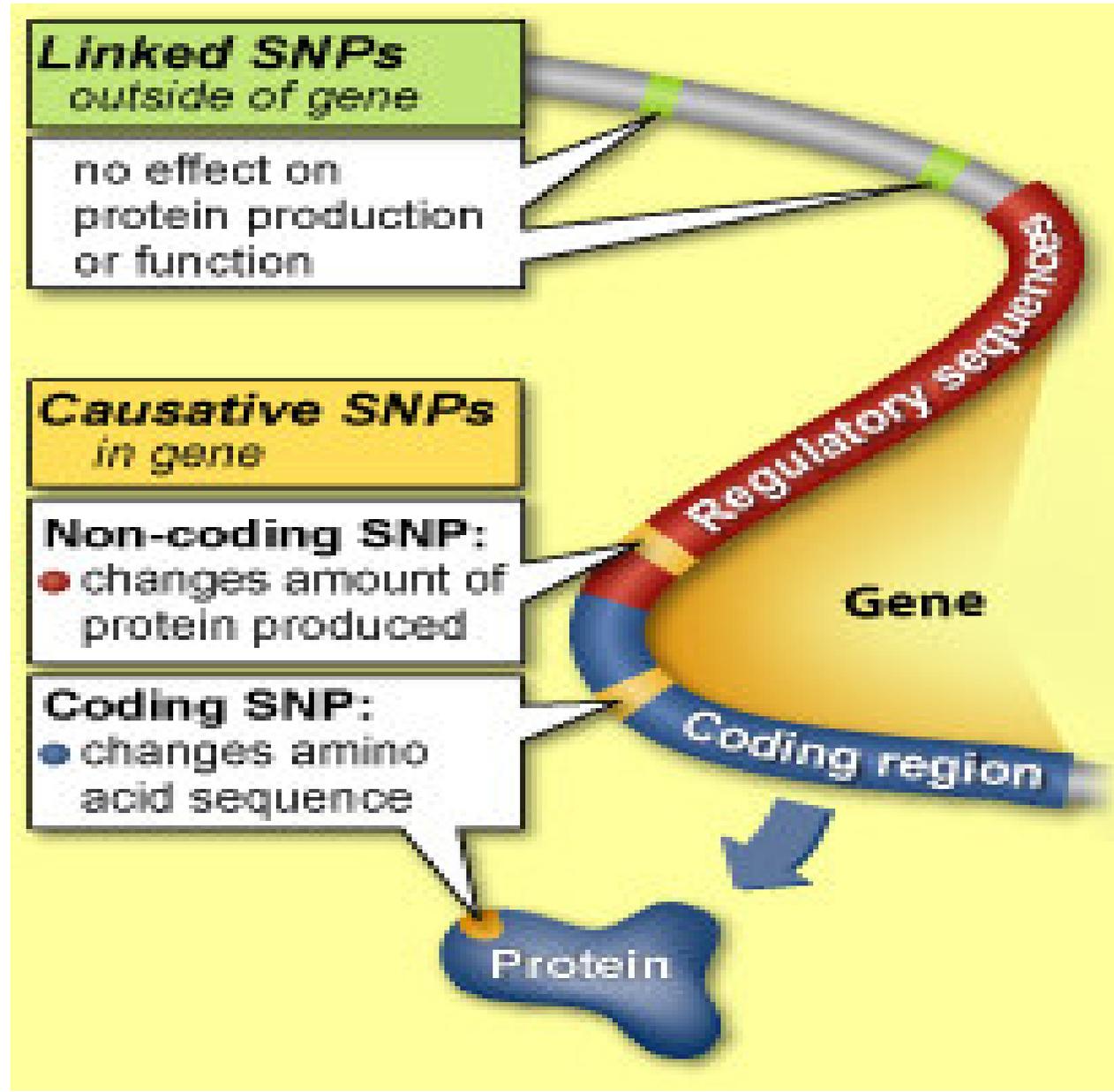
Detect and Discover SNPs

Analyze the Whole Transcriptome

Analyze ChIP-Seq Products

Characterize Methylation Patterns





# ЭПИГЕНЕТИКА

Изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванные механизмами, не затрагивающими изменение нуклеотидной последовательности ДНК изучает эпигенетика. Эпигенетические изменения представляют собой химические модификации последовательности ДНК или гистонов – белков, необходимых для упаковки нитей ДНК в хромосомы.

К эпигенетическим, то есть к внешним по отношению к ДНК механизмам регуляции экспрессии генома относят метилование, ацетилирование, убиквитинилирование (ковалентное присоединение к белку мишени множество молекул убиквитина) и фосфорилирование.

# РНКОМ

Известно более двух тысяч микроРНК человека (miRBase), каждая из которых может регулировать работу сотен генов-мишеней.

**Микро-РНК (miRNA) – это класс малых РНК, которые имеют длину около 22 нуклеотидов.** Эти РНК играют важную роль в регуляции трансляции и деградаци мРНК. Регуляция осуществляется путем комплементарного связывания микро-РНК с мишенями – частично комплементарными сайтами в нетранслируемых участках мРНК. Как и все виды РНК, микро-РНК кодируются генами.

## **РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ микроРНК**

МикроРНК – негативный регулятор экспрессии генов на посттранскрипционном уровне

Один белок кодирующий ген может регулироваться десятками разных микроРНК

Одна микроРНК может регулировать работу более сотни разных генов

МикроРНК выступают как онкогены и супрессоры опухолей

## Cancer

Leukemia (CLL),  
lung cancer (NSCLC),  
colorectal cancer,  
papillary thyroid  
carcinoma and  
breast cancer

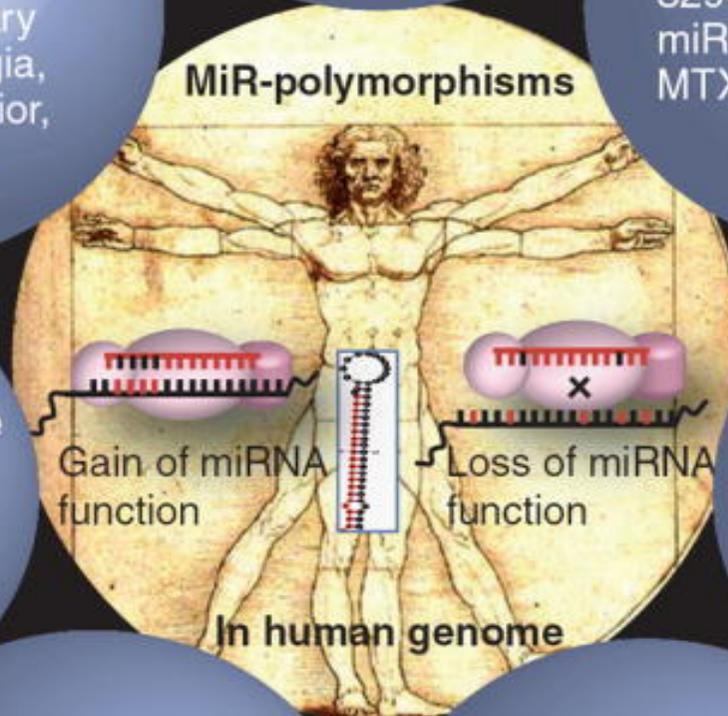
## Neurological disorders

Tourette syndrome,  
ADHD, hereditary  
spastic paraplegia,  
agressive behavior,  
Parkinson's  
disease

## Drug resistance

829C>T in DHFR genes  
miR-24  
MTX resistance

## MiR-polymorphisms



## Hypertension and cardiovascular disease

An 1166A>C *AGTR1*  
gene miR-155

## Muscular hypertrophy & gastric mucosal atrophy

## Diarrhea, irritable bowel syndrome (IBS-D)

## Type 2 diabetes

ACAA- insertion/  
deletion

# Методический подход определения уровня экспрессии микроРНК в раковых клетках vs прилежащих нормальных клеток у одного пациента.

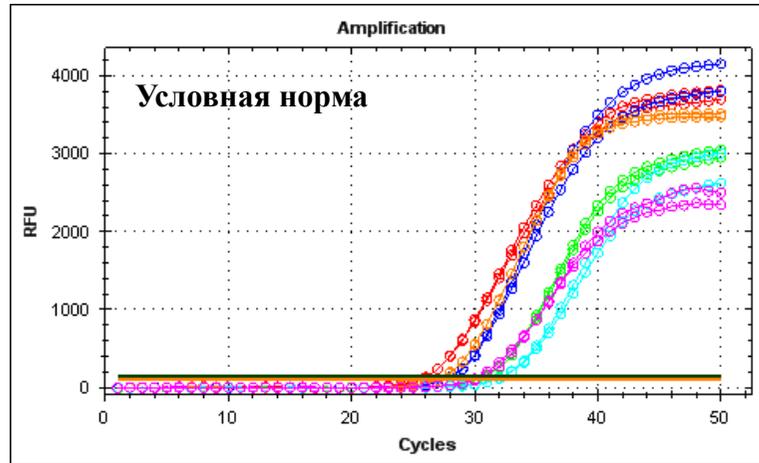
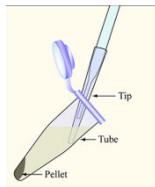
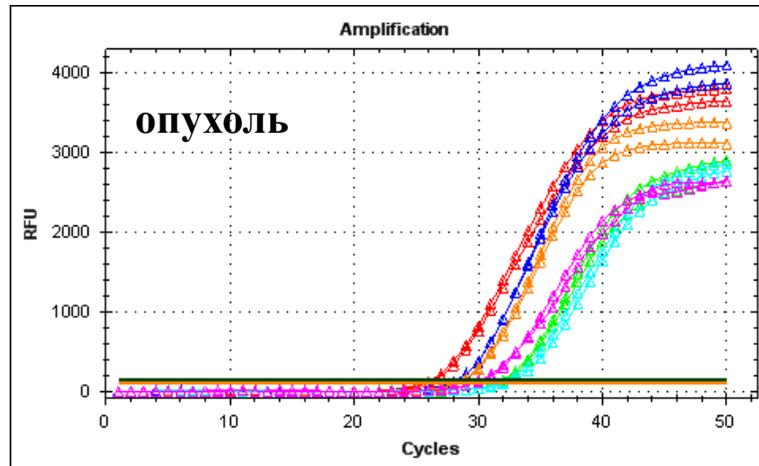
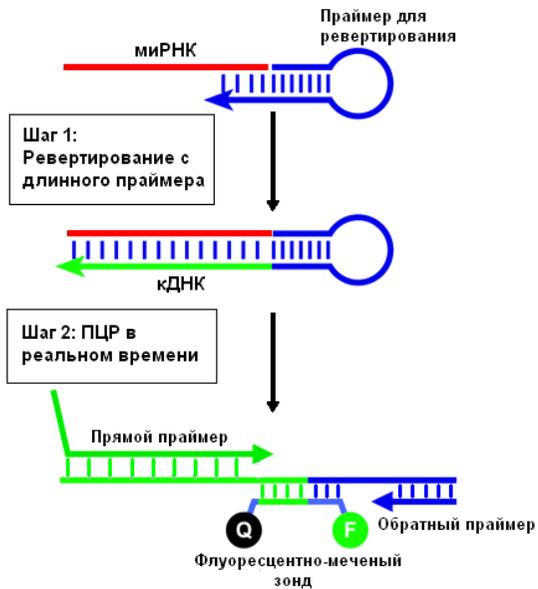


Схема детекции микроРНК с помощью обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени



# микроРНК И ОНКОЛОГИЯ

**микроРНК-21** – хронологически первая идентифицированная микроРНК. Является сильным онкогеном. Её экспрессия увеличивается в большинстве солидных опухолей. Увеличивает пролиферативную и инвазивную активность опухолевых клеток.

**микроРНК-221, микроРНК-222** – онкогенные микроРНК, индуцирующие ангиогенез и пролиферацию раковых клеток.

**микроРНК-155** – продемонстрировано участие этой микроРНК в инициации как врожденного, так и адаптивного иммунных ответов, а также в развитии иммунной системы в целом. Некоторые работы свидетельствуют об участии микроРНК155 в онкогенезе различной этиологии.

**микроРНК-205** – супрессор опухолевого роста, показано, что в случае некоторых видов опухолей микроРНК205 индуцирует апоптоз и тормозит рост опухоли.

# Возможности микроРНК в диагностике опухолей

Дифференцировать  
доброкачественные опухоли  
от злокачественных  
новообразований

Контролировать эффект  
терапевтического воздействия  
(лучевая и химиотерапия)

Выявлять различные  
патоморфологические типы  
опухолей

Разработать алгоритмы  
ранней диагностики  
онкологических заболеваний

## ПРИМЕНЕНИЕ

Ранняя диагностика

Определение гистотипа  
опухоли, стадии развития,  
потенциала к  
метастазированию

Прогностическое значение  
выживаемости

Потенциальная терапия

# **ПРОТЕОМ**

**Протеом организма — величина не постоянная, поскольку экспрессия генов может меняться под воздействием множества факторов внешней среды, а также изменений внутри организма, связанных, например, с возрастом, болезнью или другими причинами.**

**Международная организация по изучению протеома человека (HUPO) объявила о создании международного проекта, в котором участвует и Россия в качестве корпоративного исследователя 18-й хромосомы.**

**На проект "Протеом печени", который разворачивается в Китае, например, предусмотрено направить 32 миллиона долларов на два года.**

**С точки зрения диагностики протеом плазмы крови представляет особый интерес, так как включает десятую часть всех белков организма человека.**

# ИНТЕРАКТОМ

Интеркатом – интегрирующие понятие, объединяющее все типы взаимодействий между молекулярно-биологическими объектами, составляющими остальные понятия «ОМИК».

Наиболее эффективным способом анализа интерактома является построение сигнальных сетей, т.е. наиболее вероятной модели передачи биологической информации на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Элементом сигнальной сети является бинарное взаимодействие биомолекул, которые выстраиваются в сигнальные каскады или пути до финальной реакции.

## **ИНТЕГРАТИВНОЕ ПЕРСОНАЛЬНОЕ ОМИКСНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ (иПОП)**

**ПМ выиграет от сочетания геномной информации с регулярным мониторингом физиологического состояния организма.**

**иПОП КОМБИНИРУЕТ ГЕНОМНЫЕ ЭКСПРЕССИОННЫЕ, ПРОТЕОМНЫЕ МЕТАБОЛОМНЫЕ И АУТОИММУННЫЕ ТЕСТЫ, ПРОВЕДЕННЫЕ НА ОДНОМ ЧЕЛОВЕКЕ В ТЕЧЕНИЕ 14 МЕСЯЦЕВ И ВЫЯВЛЯЕТ ИЗМЕНЯЮЩИЕСЯ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И МЕДИЦИНСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФЕНОТИПЫ.**

**Геномные и экспрессионные данные самого высокого разрешения, лежащие в основе анализа показали значительные динамические изменения в различных молекулярных компонентах и биологических путях в условиях нормы и болезни.**

# Протеом плазмы крови

В 2002 г. был начат проект «Протеом плазмы крови», в реализации которого приняли участие 35 лабораторий из 13 стран. Идентифицировано более 10000 белков плазмы крови на основе анализа методом МС одного или двух, и свыше 3000 – при выявлении двух или более пептидов каждого белка. Основная проблема при анализе заключается в широком диапазоне концентраций белков и пептидов в образцах: концентрация альбумина обычно составляет 30-50 мг/мл сыворотки, а интерлейкина 0-1,5 пг/мл. Таким образом, **при исследовании протеомного состава крови существует огромный (до 10-12 порядков) разброс концентрации различных белков и преобладание среди них диагностически малозначимых.**

**Обзор тканеспецифичных белков позволил сделать выводы, касающиеся применяемых лекарств.**

**Около трети лекарств, нацеленных на работу с конкретными белками в конкретных тканях, на самом деле не являются тканеспецифичными. Их предполагаемые мишени в действительности присутствуют в равной мере во всех других тканях, что может давать множество побочных действий и фармакологам предоставлена возможность выбрать новые тканеспецифичные мишени. Имеется около тысячи белков, перспективных для поиска новых лекарств.**

# ВОЛЬТЕР

**« ДОКТОРА – ЭТО ТЕ, КТО  
ПРОПИСЫВАЮТ ЛЕКАРСТВА,  
О КОТОРЫХ МАЛО ЗНАЮТ,  
ЧТОБЫ ЛЕЧИТЬ БОЛЕЗНИ, О  
КОТОРЫХ ОНИ ЗНАЮТ ЕЩЕ  
МЕНЬШЕ,**

**У ЛЮДЕЙ, О КОТОРЫХ ОНИ НЕ  
ЗНАЮТ ВООБЩЕ НИЧЕГО ».**



# Персонализированная медицина

Вчера

Экспериментальное назначение лечения

Препарат А

Препарат В

Попробовать и перейти на другое лечение

Препарат С

Препарат D

Личный опыт врача

Затраты: время, деньги и здоровье

Сегодня

Разумное назначение терапии

Диагностика

Препарат А

Определить и назначить лечение

Препарат В

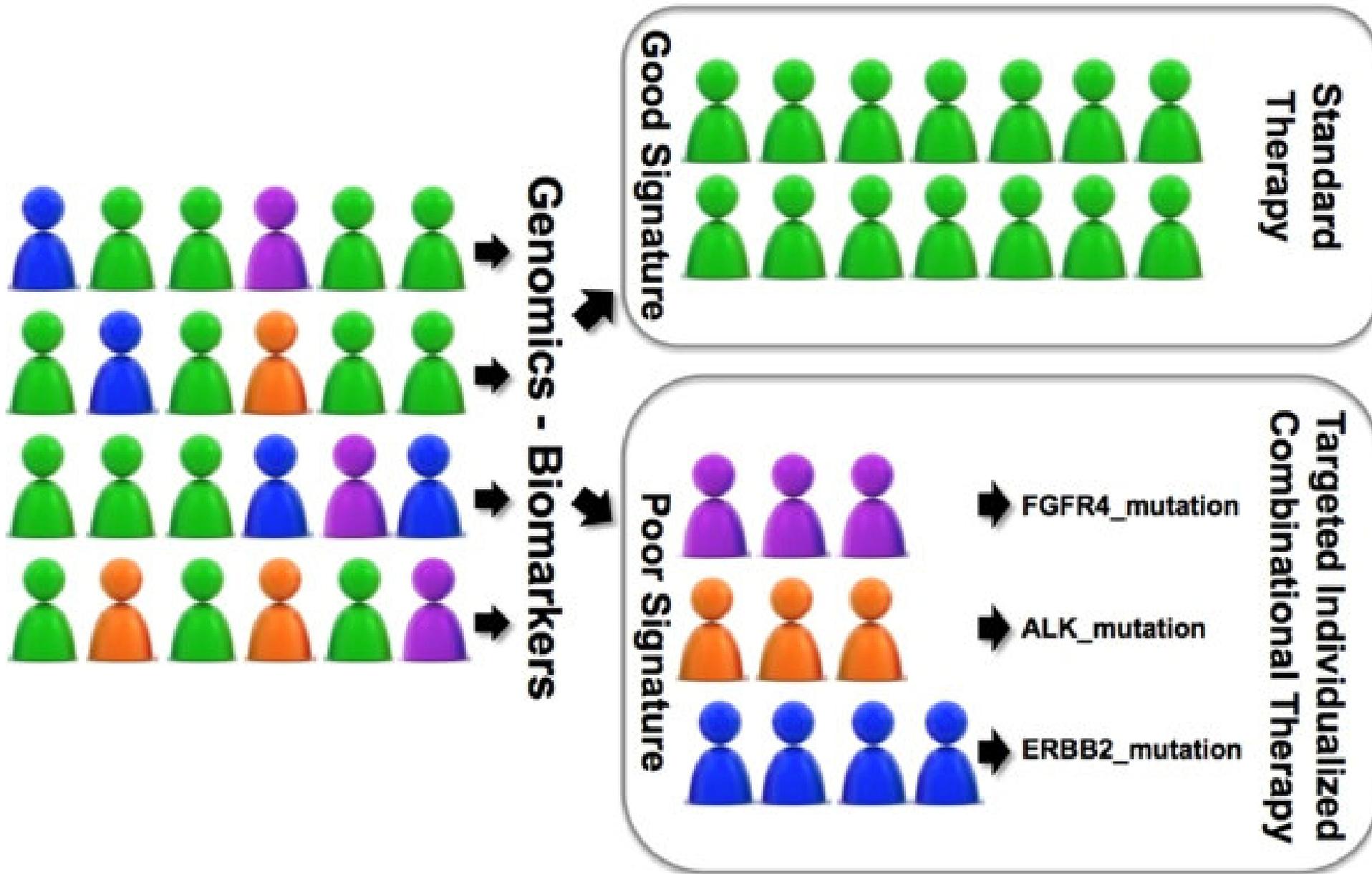
Препарат С

Препарат D

Осознанный диагноз врача

Экономия: время, деньги и время болезни

# Personalized Medicine – The Goal





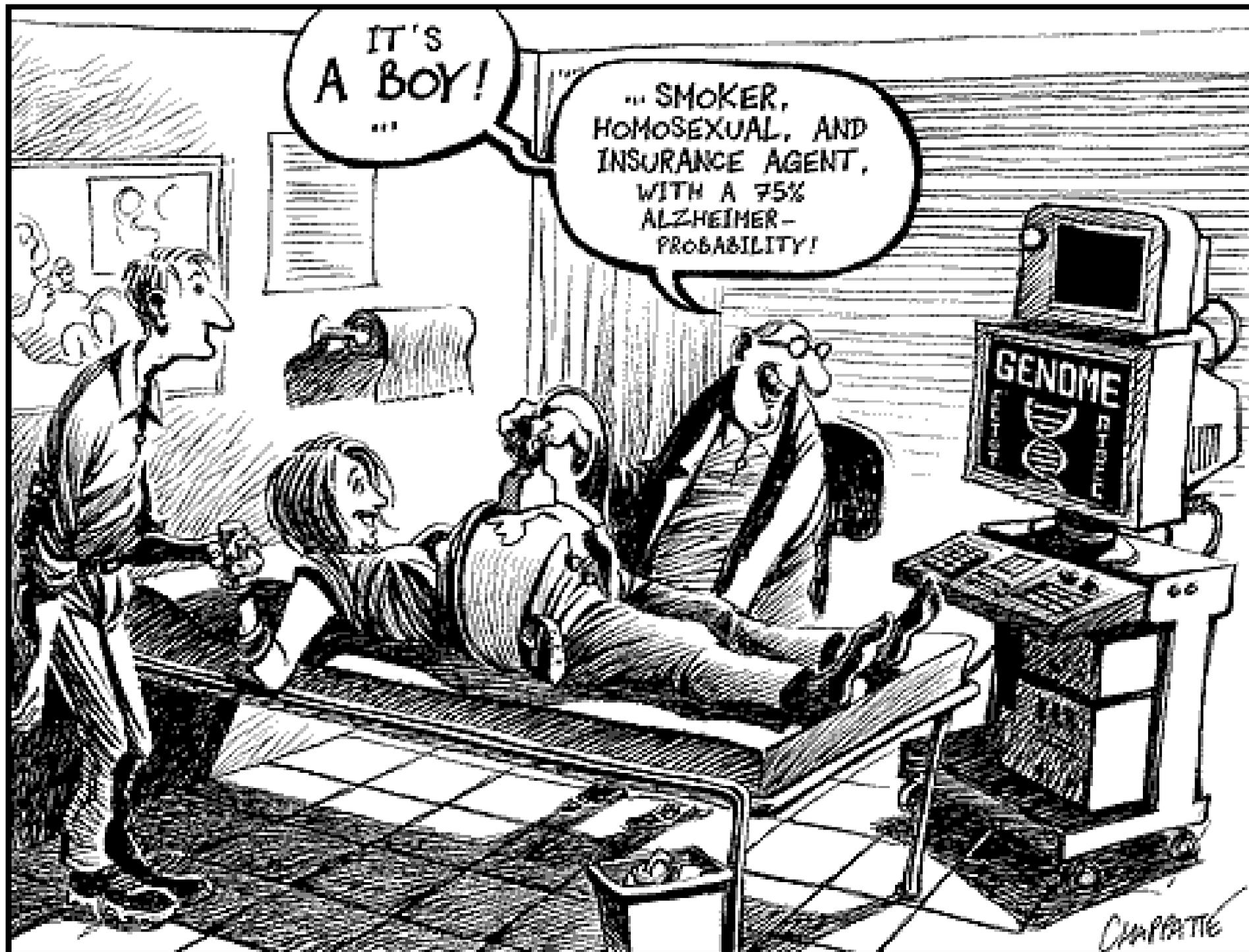
## Одобренные FDA

### фармакогенетические тесты

- Выявление полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP2C19 для выбора **антидепрессантов и нейролептиков**, а также их доз.
- Выявление полиморфизмов гена CYP2D6 для выбора дозы **агомексетина** у детей с синдромом дефицита внимания.
- Выявление полиморфизмов TPMT для выбора дозы **6-меркаптопурина** у детей с лейкозами.
- Определение экспрессии гена HER2 для выбора **трастузумаба (херцептина)** у женщин с раком молочной железы.
- Выявление полиморфизмов гена CYP2C9 для выбора дозы **варфарина**

# ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

В настоящее время в ПМ можно выделить несколько направлений ГТ: преимплантационное, пренатальное, неонатальное, педиатрическое и терапевтическое для взрослого населения. Обычно ГТ применяют в случаях наличия клинических симптомов или родственников, страдающих генетическим заболеванием. Технологически ГТ осуществляется двумя методами, во-первых, таргетной диагностикой при наличии конкретных генетических полиморфизмов, и, во-вторых, полногеномного секвенирования. В первом случае исследуют конкретные генетические полиморфизмы: ОНП, CNV, вставки, делеции, дупликации и т.д. целевых генов или хромосомного региона. Полногеномные исследования применяют при заболеваниях с не совсем четкой клинической картиной, МФЗ, а также при проведении скрининговых исследований для выявления редких и не очевидных фенотипов



# ПОКАЗАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ

ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ К ГРУППЕ РИСКА

СЕМЕЙНЫЙ ХАРАКТЕР ЗАБОЛЕВАНИЯ

РАННЕЕ НАЧАЛО ЗАБОЛЕВАНИЯ

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ТЕРАПИИ



Генетическое тестирование на наличие предрасположенности к различным заболеваниям названо величайшим изобретением 2008 года

Time, Sunday, January 11, 2009

## **ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ (ГТ) в США, 2010г.**

**Всего ГТ наследственной предрасположенности применяется для **213 заболеваний****

**Особенно часто оно проводится для таких заболеваний: рак толстого кишечника, диабет тип 2, глаукома, инфаркт миокарда, рак легких, рассеянный склероз, целиакия , рак молочной железы, ожирение, рак простаты, фибрилляция предсердий, диабет тип1, болезнь Крона, гемохроматоз, волчанка, дегенерация сетчатки, остеоартриты, псориаз, рестеноз коронарных сосудов , болезнь «беспокойных» ног, тромбофилия**



# ГЕНЕТИЧЕСКОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ

# СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)

**В 2005 ГОДУ ВОЗНИКЛИ ПЕРВЫЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ПАРАЛЛЕЛЬНОГО ДНК СЕКВЕНИРОВАНИЯ, ОТКРЫВ ЭРУ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**

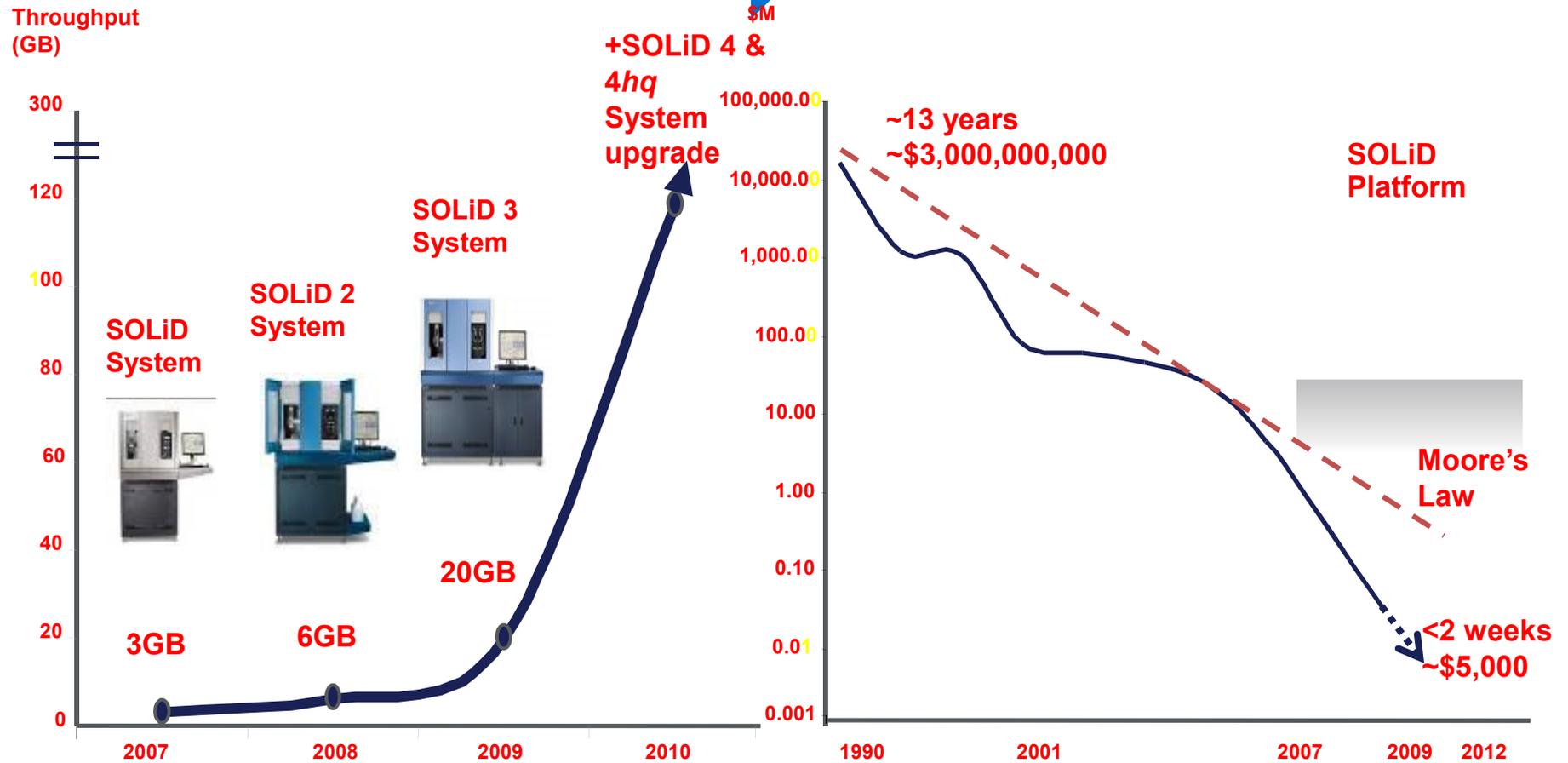
**В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НА РЫНКЕ ЛИДИРУЕТ КОМПАНИЯ ILLUMINA, КОТОРАЯ ЗА ДВА-ТРИ ГОДА СОБИРАЕТСЯ ДОВЕСТИ СТОИМОСТЬ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ОДНОГО ГЕНОМА С 30X ПОКРЫТИЕМ (КРАТНОСТЬ ПРОЧТЕНИЯ) ДО СУММЫ МЕНЬШЕ 1000 ДОЛЛАРОВ США.**

**ТАРГЕТНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ – ОГРАНИЧЕННОЕ ИНТЕРЕСУЮЩИМИ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ УЧАСТКАМИ ГЕНОМА, КОТОРЫЕ МОЖНО ПРОЧИТАТЬ С БОЛЕЕ ВЫСОКИМ ПОКРЫТИЕМ.**

# SOLiD™ System

**Иновации  
SOLiD™**

**Цена сиквенса генома  
человека**



## **СЕКВЕНИРОВАНИЕ 2014 ГОД**

**К 2011-2014 гг. сложилась более ровная ситуация и целью является достижение цены секвенирования полного генома за 1000 долларов США. Фирма Life Technology представила в 2012 г. секвенатор Ion Proton, который должен был к концу года выйти на указанный уровень стоимости. Однако в настоящее время стоимость при анализе значительного количества образцов колеблется между 5000 и 4000 долларов США.**

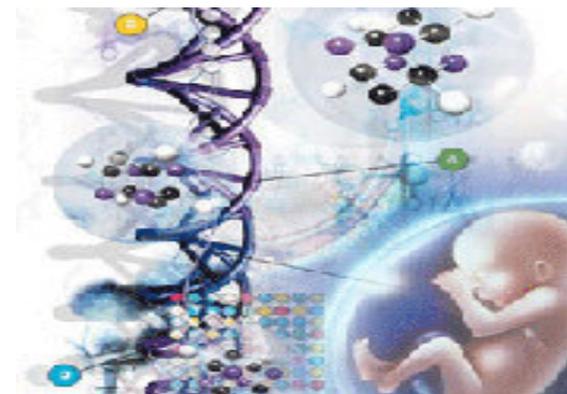
**В 2012-2014 гг. в США появились первые рутинные диагностические методы, основанные на технологиях высокопроизводительного секвенирования, а секвенатор MiSeqDx получил одобрение FDA по применению в медицинской практике.**

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ГТ**

**В настоящее время ГТ применяется в диагностике наследственных, онкологических и некоторых МФЗ, однако весьма перспективно применение данных технологий в оценке микробиомного биоценоза человека . С точки зрения организации проведения исследований весьма перспективно **создание крупных сервисных центров по секвенированию и накопления и обработки данных.** По данным данным GenBank на протяжении последних 30 лет объемы данных о НП растут экспоненциально, обработка которых значительно отстает из-за недостатка биологических знаний и биоинформационных алгоритмов.**



**Генеральный директор компании Illumina, Джей Флэтли, заявил, что полное секвенирование ДНК для каждого новорожденного будет технически возможным и доступным менее чем за пять лет, что обещает революцию в здравоохранении и к 2019 году оно будет обычным делом. В конце 2013 г. о готовности к этому здравоохранения Великобритании объявил министр здравоохранения и запущен проект, целью которого является секвенирование 100 000 полных геномов к 2017 году.**



## Использование в ГТ циркулирующей в кровотоке матери внеклеточной ДНК плода (cell-free fetal DNA, cffDNA)

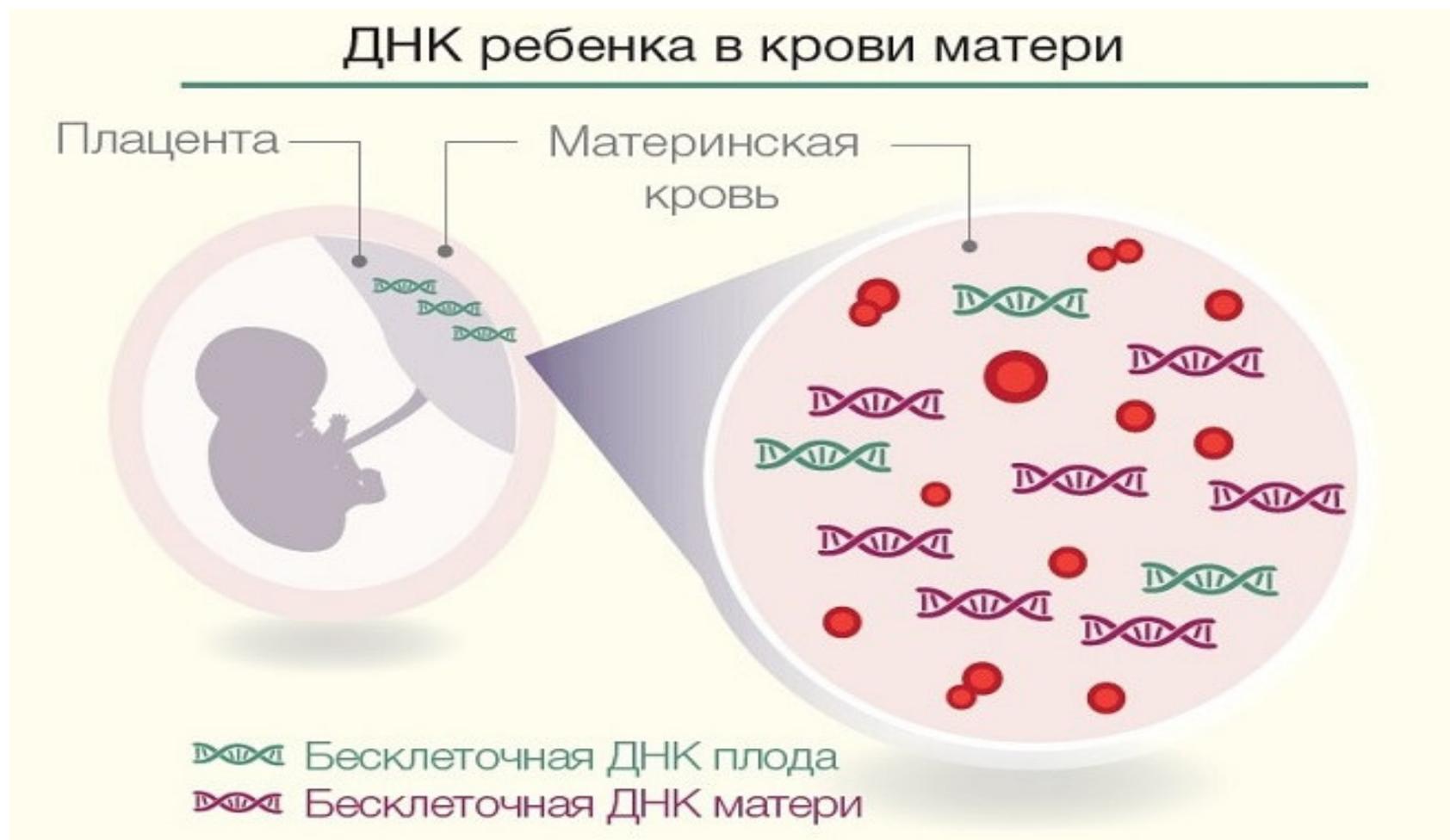
Весьма перспективной технологией пренатального ГТ является использование циркулирующей в кровотоке матери внеклеточной ДНК плода, начиная уже с пятой недели беременности. По числу прочтений, которые относятся к исследуемой хромосоме относительно референсной, можно определить случаи анеуплодии, выявить пол будущего ребенка, хромосомные перестройки. Указанный метод в 2012 г. одобрен как дополнение к существующим протоколам в США, но назначается либо при высоком риске наследственных заболеваний, или по желанию. Если проводится высокопроизводительное секвенирование всей внеклеточной ДНК и матери и плода, то это дает возможность диагностировать любое наследственное заболевание.

**Методы неинвазивной пренатальной диагностики (НИПД) были предложены 15 лет назад, причем важнейшую роль в этом сыграла технология выявления свободной эмбриональной ДНК (сэ-ДНК) в периферической крови женщин, о наличии которой было известно с 1997 г.**

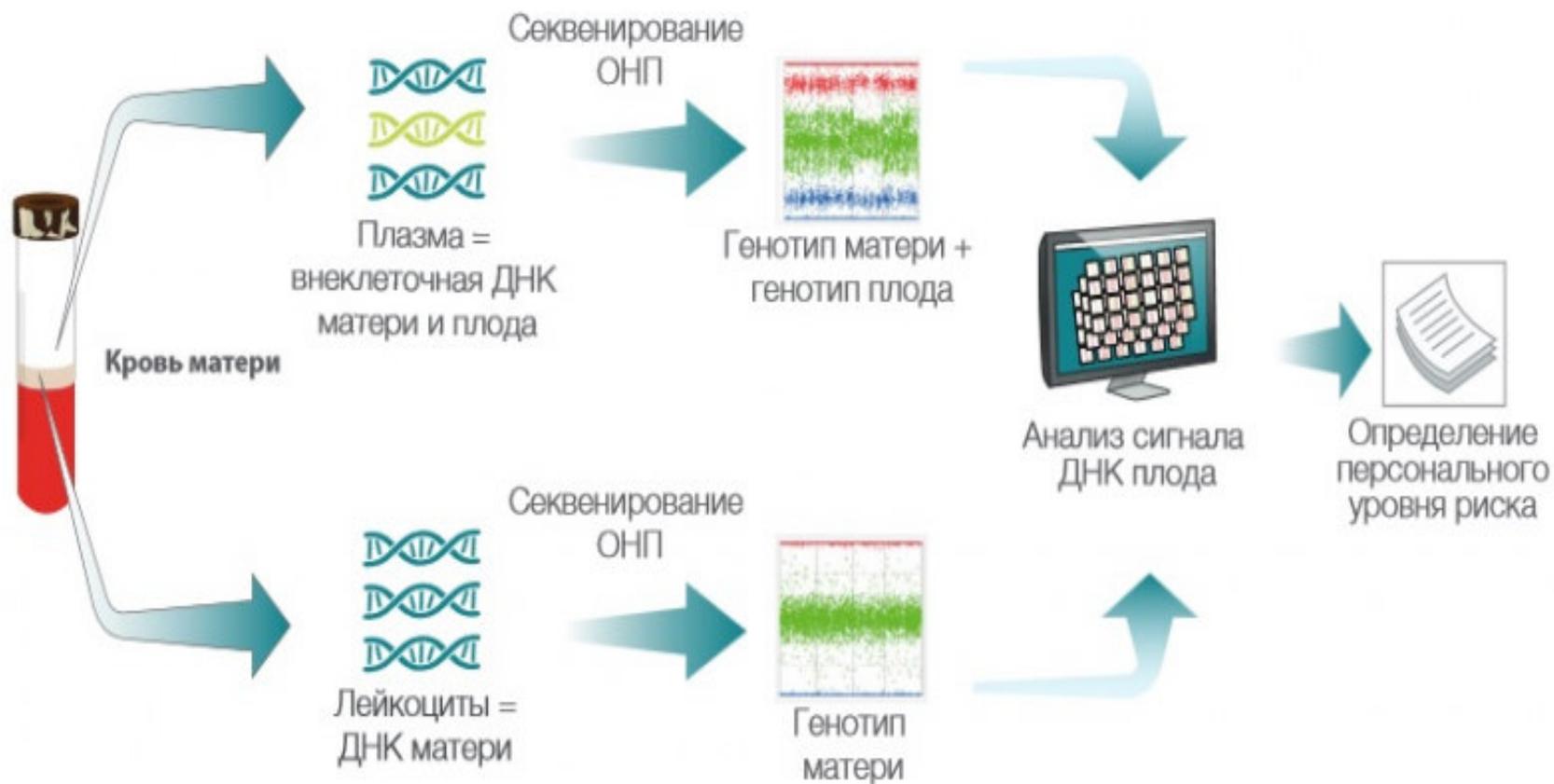
**Сэ-ДНК может попадать в кровь матери разными путями: в результате лизиса клеток плаценты и прямого выброса ДНК плода в кровь матери или из фетальных клеток, которые переходят плацентарный барьер и разрушаются иммунной системой. Появилось много работ показывающих, что источником сэ-ДНК являются клетки трофобласта.**

**Сэ-ДНК, составляющую 1-2% всей циркулирующей ДНК, обнаруживают уже на первых неделях развития плода: у 80% беременных женщин на 28 день после зачатия.**

## НАЧИНАЯ С 5 НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОВОДИТСЯ ЗАБОР 18 МЛ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ



**Количественный, когда просто сравнивают количество исследуемых хромосом (13, 18, 21 и половых) относительно шестой и определяют вероятность наличия синдромов Дауна, Эдвардса, Патау, Клайнфельтера и Тернера.**



## **СЛОЖНЫЙ ГЕНОМНЫЙ ЛАНДШАФТ ОПУХОЛИ**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ NGS ПОКАЗАЛО ЧТО ОПУХОЛЬ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ СОВОКУПНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПРОФИЛЯМИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ.**

**МОДЕЛЬ «ВЕТВЯЩЕЙСЯ ЭВОЛЮЦИИ»: ОПУХОЛЬ ИНИЦИИРОВАНА КЛЕТКАМИ, НЕСУЩИМИ ПЕРВИЧНУЮ МУТАЦИЮ, ЧЕРЕЗ НЕКОТОРОЕ ВРЕМЯ ДАЕТ НАЧАЛО ЦЕЛОМУ РЯДУ КЛОНАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ (ЛОМАЕТСЯ СИСТЕМА ЗАЩИТЫ ДНК)**

**ТЕХНОЛОГИИ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК ПОЗВОЛЯЮТ ВЫЯВЛЯТЬ РАЗНООБРАЗИЕ ИХ ГЕНОМНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ ТРАНСКРИПТОМОВ.**



# ГТ онкологических заболеваний

По оценкам для злокачественной трансформации клетки в зависимости от типа рака необходимо от 3 до 12 мутаций. Некоторые мутации (TP53, KRAS и ряд других) выявляются в ряде опухолей, а некоторые тканеспецифичны (RB1). Технология высокопроизводительного секвенирования позволяет проанализировать все мутации генома опухолевой клетки в одном секвенировании экзона. Хотя опухоли часто генетически гетерогенны благодаря многократному прочтению генома даже редкие варианты могут быть идентифицированы.

Отметим некоторые особенности и ограничения при анализе раковых геномов: ограниченное количество ДНК в биоптате, некротизация опухолей и примеси нормальных клеток, различные клоны опухоли, а также необходимость одновременного секвенирования генома пациента, опухоли и референсного.

# Проекты в онкологии

**НОРВЕГИЯ:** ЦЕЛЬ ПРОЕКТА  
СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОРМАЛЬНЫХ И  
ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЕЙ КАЖДОГО  
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА В СТРАНЕ.  
ПОЛУЧИЛ ПОДДЕРЖКУ ПРАВИТЕЛЬСТВА.  
НАЧАЛО: 2000 ПАЦИЕНТОВ ВОСЕМЬ ТИПОВ  
РАКОВ.

**ПРОЕКТ ЕС** IT-FUTURE OF MEDICINE  
ОБЪЕДИНЕНИЕ ГЕНОМИКИ  
ТРАНСКРИПТОМИКИ, ПРОТЕОМИКИ,  
МЕТАБОЛОМИКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОБЩИХ  
ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ,  
ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ВСЕХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ  
ПАЦИЕНТОВ В ЕВРОПЕ

**70 миллионов долларов, которые пойдут на строительство крупнейшего в мире центра секвенирования генома человека, который превзойдет самую мощную установку такого рода в Пекинском геномном институте (BGI) в Китае.**

Вентер планирует приобрести 20 новых машин-секвенаторов фирмы Illumina, по миллиону долларов каждая, что при выходе на полную мощность приведет к удешевлению стоимости индивидуального генома до одной тысячи долларов.

Расшифровка генома Вентера в 2007 году обошлась в 100 миллионов долларов и заняла девять месяцев. Для начала компания Human Longevity Inc. планирует секвенировать 40 тысяч геномов в год, но за пять лет этот показатель должен увеличиться до полумиллиона. Планируется получить

последовательности ДНК опухолей 7000 пациентов онкологического центра при Калифорнийском университете Сан-Диего, обследовать детей, долгожителей и других здоровых взрослых, а также людей с различными заболеваниями.

Кроме того, новая компания будет проводить каталогизацию всего микробного разнообразия в организме пациентов и анализ крови на 2400 веществ.

**В начале 2007 года журнал “Nature Genetics” обратился к ведущим генетикам с вопросом, что бы Вы сделали, если бы полную последовательность генома человека можно было секвенировать за 1000 долларов. Ответило полсотни выдающихся учёных**

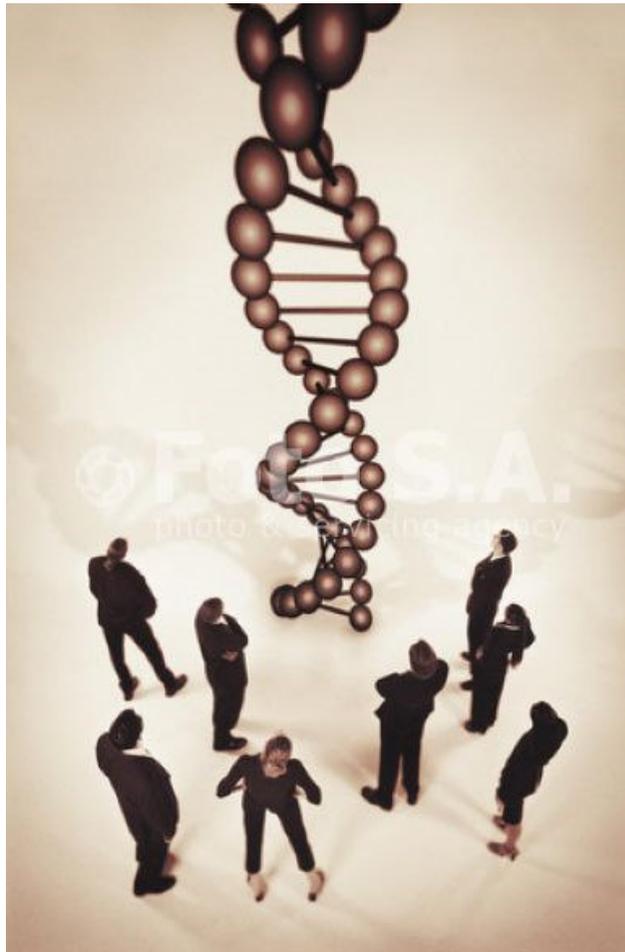
– генетический обзор *Homo sapiens* (секвенирование 100 тыс. геномов представителей основных этнических групп популяции человека);

– реализация проекта «Персональный экзом» (10 \$ за экзом) для определения генетического статуса, пренатальной диагностики и искоренения наследственных заболеваний;

– проект «Онкогеном» (секвенирование 10 тыс. онкологических заболеваний различных типов);

– парное геномное секвенирование (сравнение геномов детей и родителей);

# УСЛУГИ ПО ГЕНЕТИЧЕСКОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ



# ГЕНОМ В ИНТЕРНЕТ

**Директор аналитического агентства Digital Bazaar Ману Спорны (Manu Sporny) воспользовался в феврале 2011 г. сервисом GitHub для того, чтобы выложить в открытом доступе для всех пользователей интернет расшифровку своего генома. Для получения этой информации он воспользовался услугами компании, которая за сравнительно небольшую плату анализирует образец слюны, высылаемый на ее адрес в специальном пластиковом контейнере. В результате человек получает информацию примерно о 1 000 000 ОНП.**

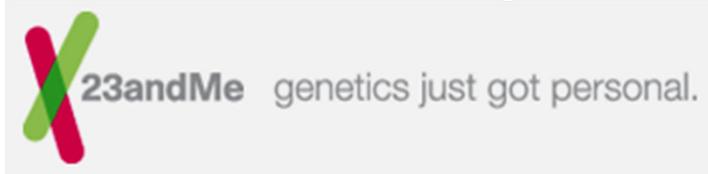
Генетическое тестирование по заказу по заказу (Direct to consumer testing) проводится для частных МФЗ

основными фирмами :

23andme, deCODEme, Navigenetics, Pathway Genomics, Gene Essence

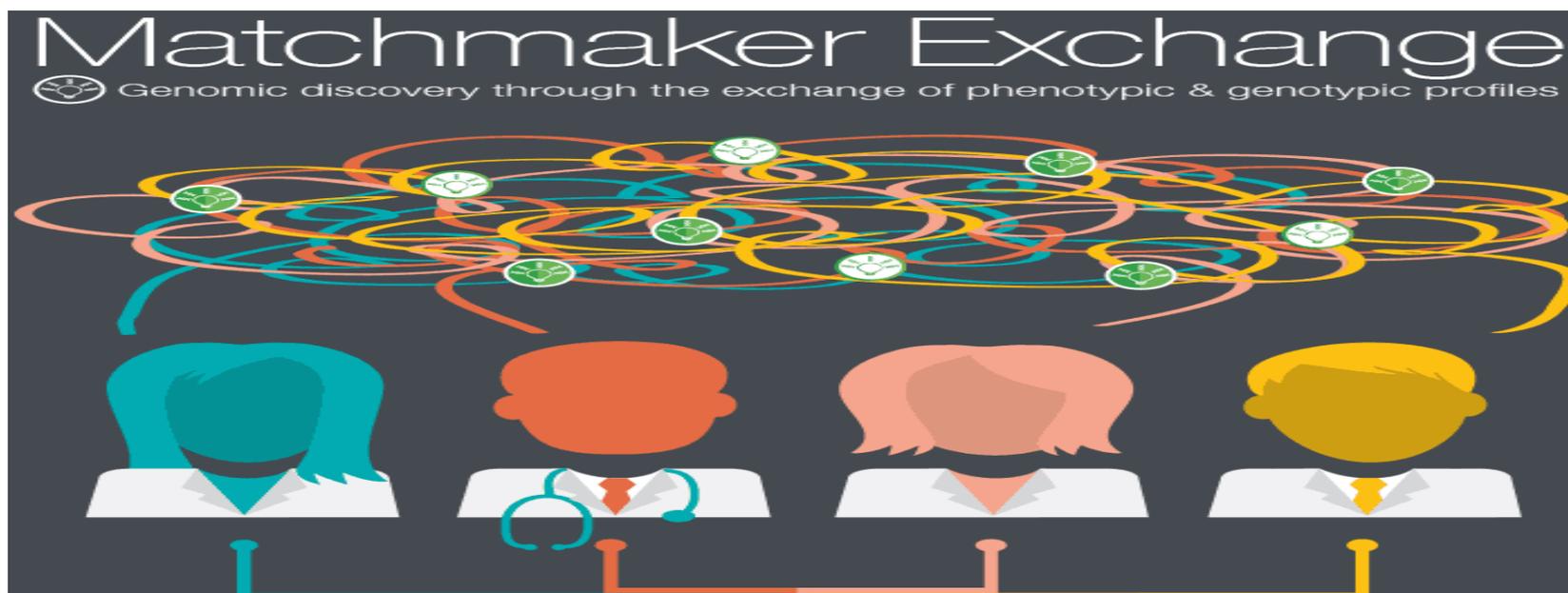
**Стоимость личного генетического тестирования непосредственно для потребителя отличается в различных компаниях:**

**23andMe's выполняет анализ за 399\$ и является наиболее дешевой. У Navigenics, которая использует микробиочипы Affymetrix, стоимость анализа 2 500\$, в то время как программа Decode Genetics, которая использует Illumina's Human 1M BeadChips стоит 985\$.**



**ЛИНДА АВЕЙ Linda Avey основатель 23andMe частной медицинской компании.**

Ной – 6-летний мальчик, который страдает заболеванием, названия для которого просто нет.  
В январе **2015** г. программисты из Торонто начали тестировать систему (MatchMaker Exchange) по обмену генетической информацией между больницами и другими медицинскими организациями и пока ее главная цель – налаживание взаимодействия между медиками различных стран, которые занимаются проблемой редких генетических мутаций в одном-единственном гене.



**Разработчики считают, что наилучшим решением является созданием компьютерной сети, данные в которой будут децентрализованы. У каждой организации, имеющей доступ в такую сеть, будут различные архивы данных и уровни доступа, что решит проблему хранения частной информации.**

**А преимущества создания такой системы в значительной степени нивелируют возможные риски. Теперь любой человек с раковой опухолью или другим сложным заболеванием получит расшифровку ДНК, сравнение его ДНК с информацией других людей, что позволит определить лучший метод лечения, а лечение, в свою очередь, станет индивидуальным.**

**Ранее группа канадских генетиков с 2011 по 2013 г. при помощи метода генетического анализа смогла идентифицировать 55 заболеваний, которые канадские медики не могли распознать. После начала работы глобальной системы процент успешных случаев возрастет многократно, и случаи излечения сложных для идентификации заболеваний перестанут быть редкостью.**

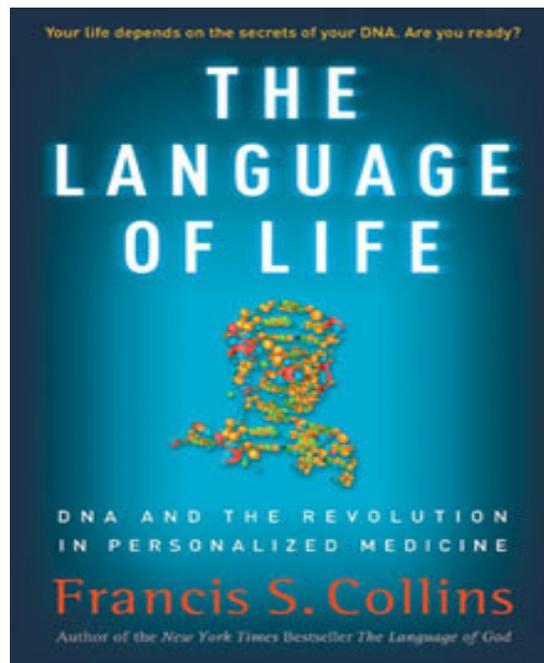
## **ОБЪЕМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ОТ ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА СОСТАВЛЯЕТ ТЕТРАБАЙТ**

**Intel и центр исследования рака имени Найт при Орегонском медицинском университете начинают испытания сети для конфиденциального обмена геномными данными, необходимыми для подбора индивидуальных курсов лечения в области онкологии. Компьютерные системы медицинских учреждений не приспособлены для обмена такими данными, особенно, если учесть требования законов о соблюдении врачебной тайны.**

**Облачный сервис Collaborative Cancer Cloud, разработанный в Intel, использует технологию «доверенного выполнения» Trusted Execution Technology, что дает возможность сохранить контроль над данными, одновременно позволяя посылать запросы на поиск сходных геномов в архивах других учреждений. Перед анализом данные анонимизируются. В начале будущего года к сервису должны присоединиться еще два центра исследования рака.**

**Фрэнсис Коллинз, Директор Национального Института Здоровья, 2009г.:**

**«В оптимальном варианте персонализированная медицина использует информацию об уникальном геноме человека для выработке стратегии по диагностике, лечению и предупреждению болезней»**



## **2000 год ПРЕДСКАЗАНИЯ Ф. КОЛЛИНЗА:**

**2010 год** – генетическое тестирование, профилактические меры, снижающие риск заболеваний, и генная терапия до 25 наследственных заболеваний. Широко доступна преимплантационная диагностика, активно обсуждаются ограничения в применении данного метода. В США приняты законы для предотвращения генетической дискриминации и соблюдения конфиденциальности. Практические приложения геномики доступны не всем, особенно это чувствуется в развивающихся странах;

**2020 год** – на рынке появляются лекарства от диабета, гипертонии и других заболеваний, разработанные на основе геномной информации. Разрабатывается терапия рака, прицельно направленная на свойства раковых клеток определенных опухолей. Фармакогеномика становится общепринятым подходом для создания многих лекарств. Изменение способа диагностики психических заболеваний, появление новых способов их лечения, изменение отношения общества к таким заболеваниям.

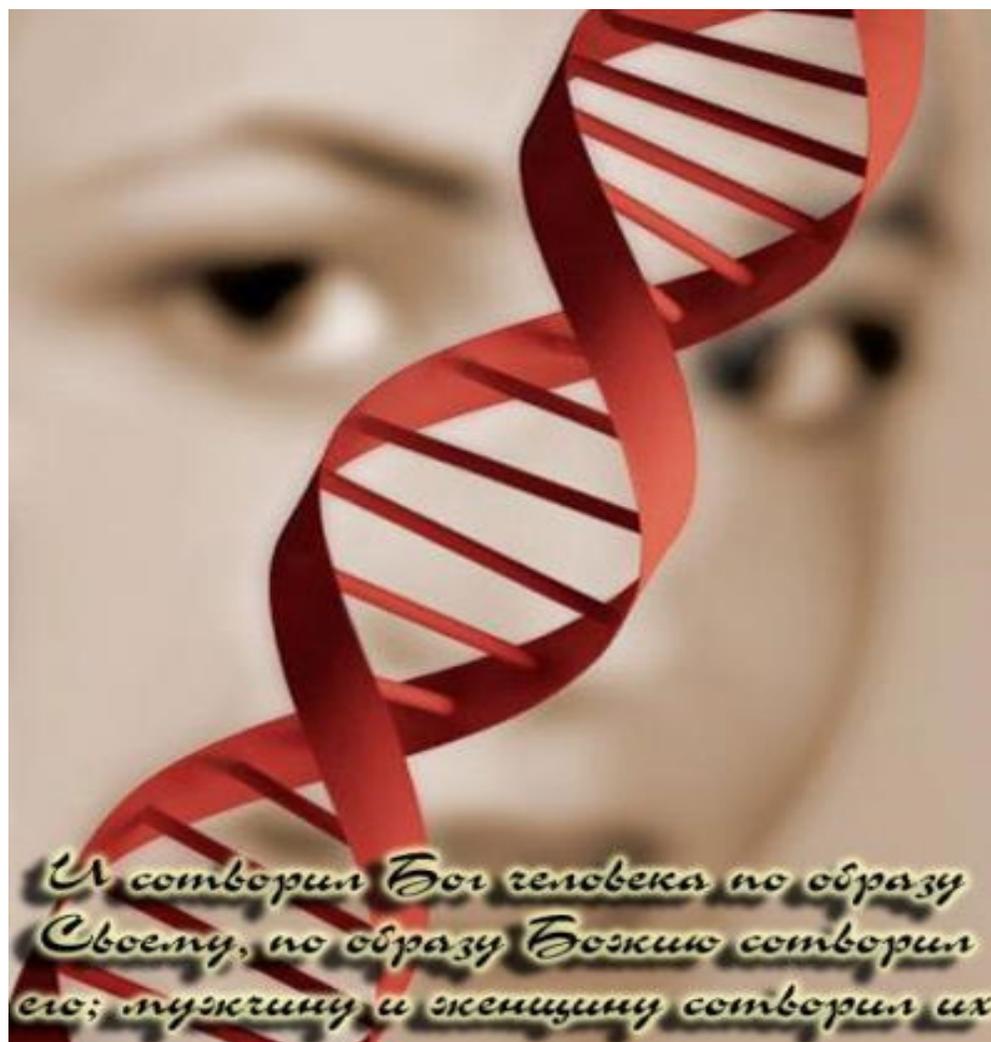
## **2000 год ПРЕДСКАЗАНИЯ Ф. КОЛЛИНЗА:**

**2030 год – определение последовательности нуклеотидов всего генома отдельного индивида станет обычной процедурой, стоимость которой менее \$1000. Каталогизированы гены, участвующие в процессе старения. Проводятся клинические испытания по увеличению максимальной продолжительности жизни человека. Лабораторные эксперименты на человеческих клетках заменены экспериментами на компьютерных моделях. Активизируются массовые движения противников передовых технологий в США и других странах;**

## **2000 год ПРЕДСКАЗАНИЯ Ф. КОЛЛИНЗА:**

**2040 год – Все общепринятые меры здравоохранения основаны на геномике. Определяется предрасположенность к большинству заболеваний (ещё до рождения). Доступна эффективная профилактическая медицина с учетом особенностей индивида. Болезни определяются на ранних стадиях путем молекулярного мониторинга. Для многих заболеваний доступна генная терапия. Замена лекарств продуктами генов, вырабатываемыми организмом при ответе на терапию. Средняя продолжительность жизни достигнет 90 лет благодаря улучшению социально-экономических условий. Проходят серьезные дебаты о возможности человека контролировать собственную эволюцию.**

Руководитель международной программы «Геном человека» Ф. Коллинз назвал текст, записанный в геноме человека, «языком Бога».



**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

