

**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) 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»

Предиктивная (предсказательная)

Предупредительная (профилактическая)

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

Персонализированная (индивидуальная)

Лерой Гуд (Leroy Hood) США, 2008)

Прецизионная **2015 год** **Медицина 5 «П»**

(Медицинский алфавит. Современная лаборатория №4, 2015.)

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.**

14 ПЛАТФОРМ ПО РАЗВИТИЮ НАУКИ МЗ РФ 2015 г.

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).

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)



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.

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

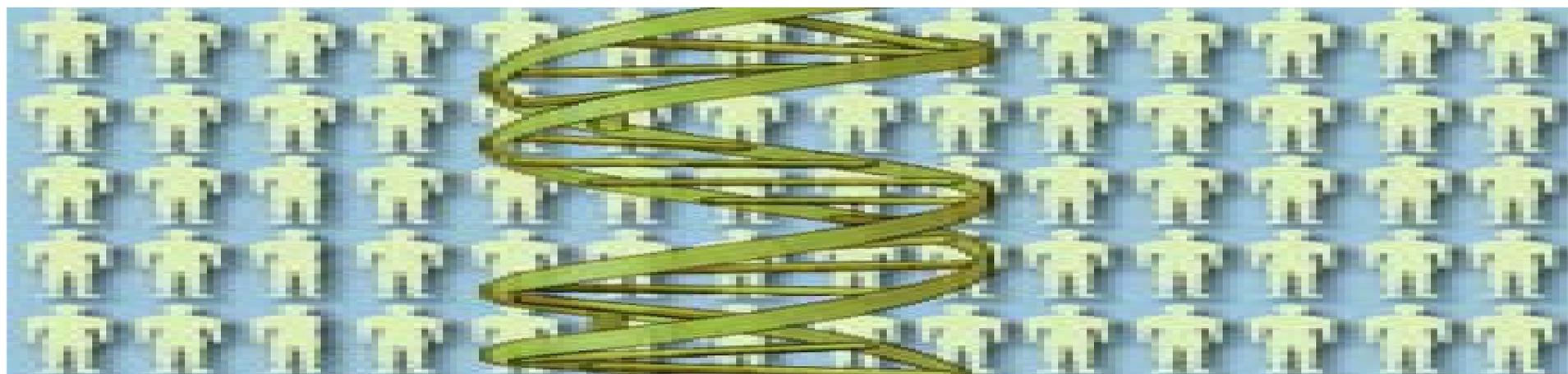
**Рост экономики и ВВП не успевает за этим
процессом. Возникает проблема, когда страна не
может лечить людей в необходимом объеме.
После 2018 г. ожидается еще большее ускорение
роста расходов на здравоохранение.**



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%!



Эффективность персонализированной лекарственной терапии некоторых форм онкологических заболеваний

Меланома	73%
Колоректальный рак	51%
Рак эндометрия	43%
Рак поджелудочной железы	41%
РМЖ	32%

**Персонализированная медицина
(персонифицированная медицина)**

Термин «personalized medicine»

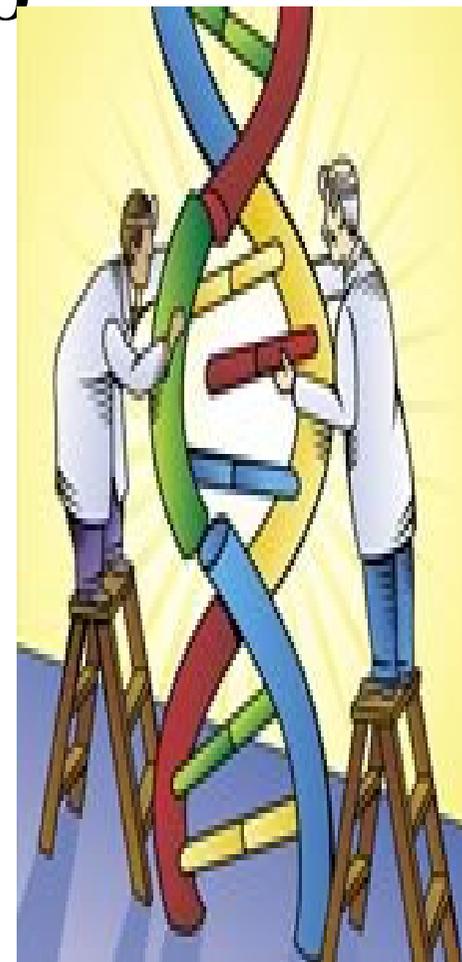
**впервые появился в качестве названия
монографии, изданной в 1998 году:**

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



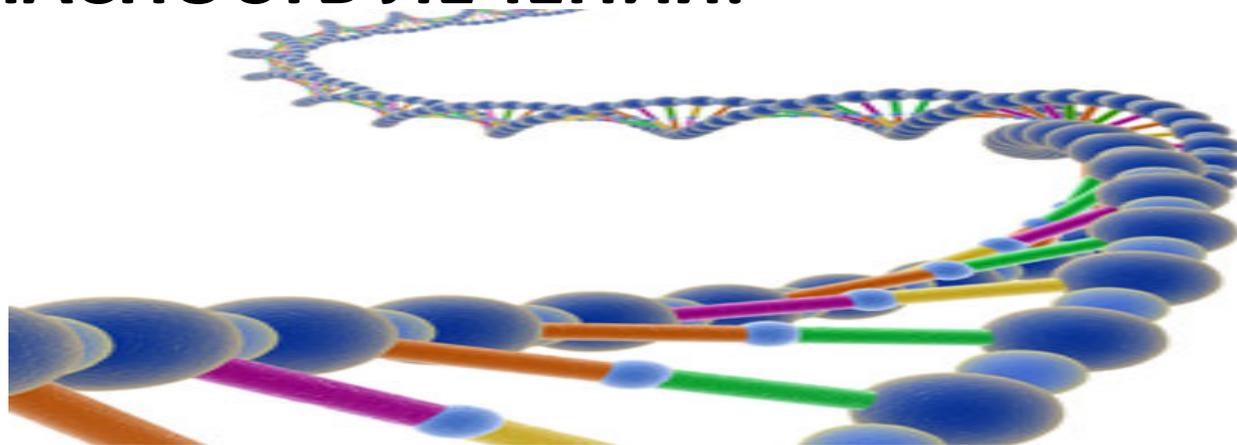
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

**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**

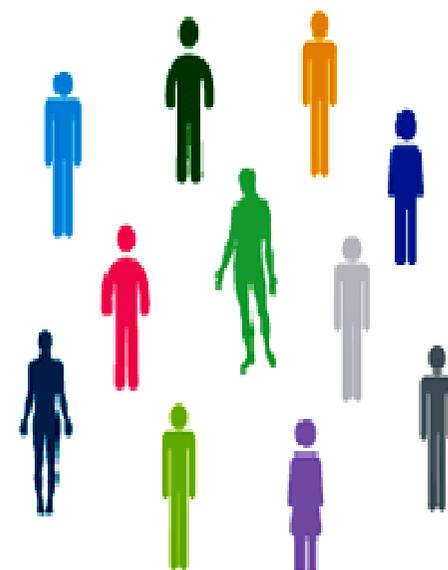
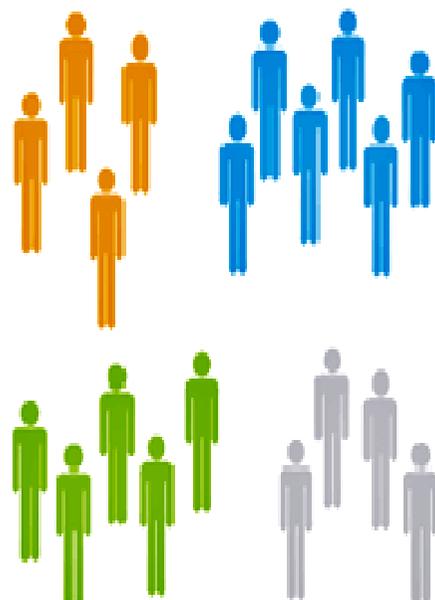
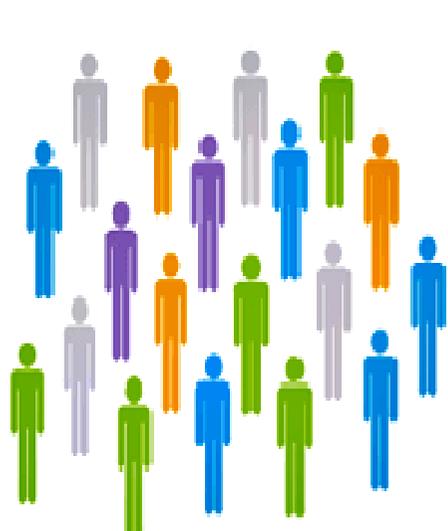


ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

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



ТАКОЙ ДОЛЖНА СТАТЬ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА



Дорогая

Доказательная Медицина
Всей Популяции

Более дешевая

Доказательная
Медицина Групп

Настоящая

Персонализированная
Медицина Индивидуумов

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.**

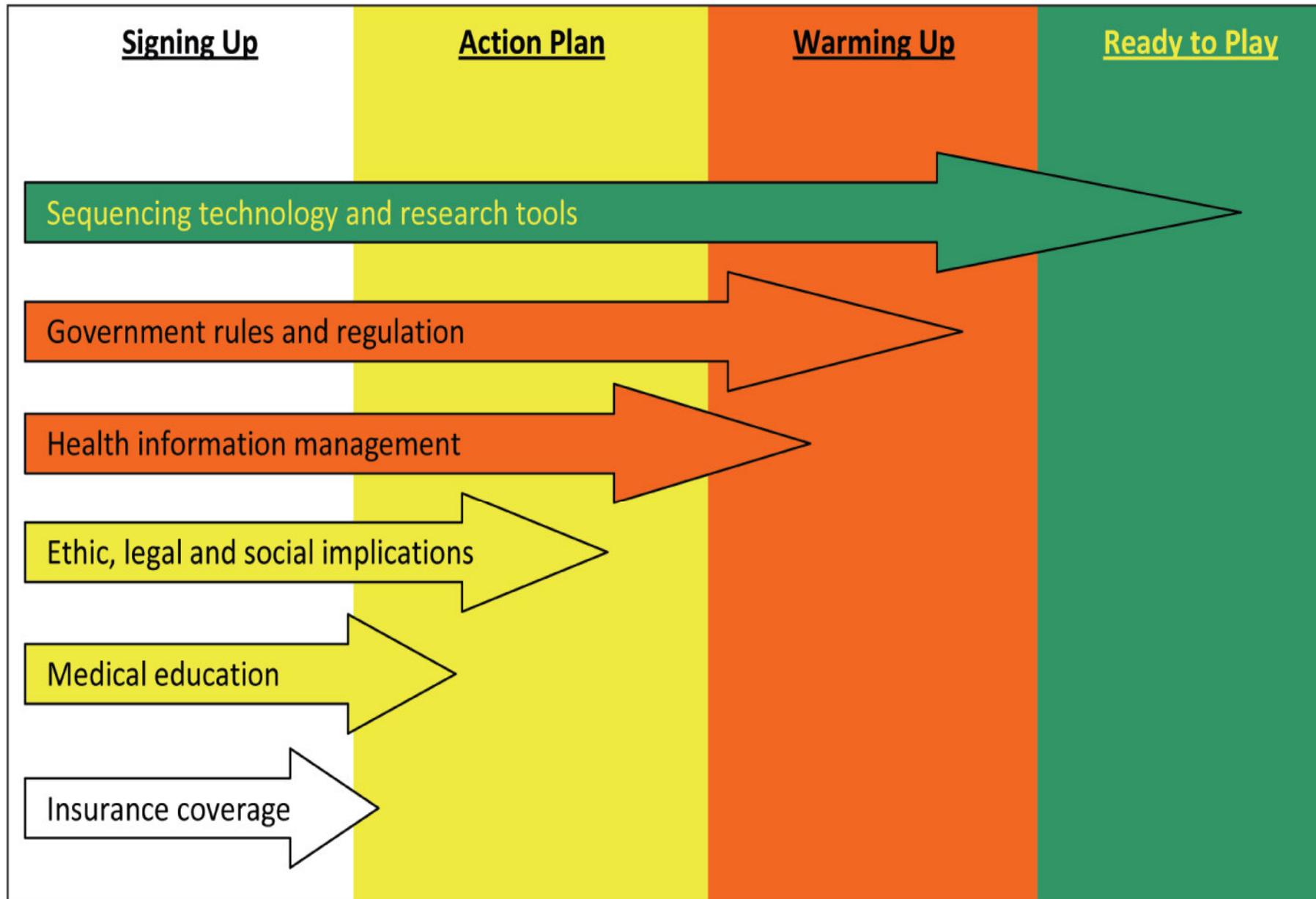
ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

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.



Гален К.



Мудров М.Я. Пирогов Н.И.



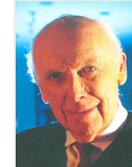
Боткин С.П.



Флоринский В.М.



Ослер У.



Уотсон Д.



Вентер Крейг



ПРОЕКТ «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА»



Главой работ по полному секвенированию генома человека стал нобелевский лауреат Джеймс Уотсон.

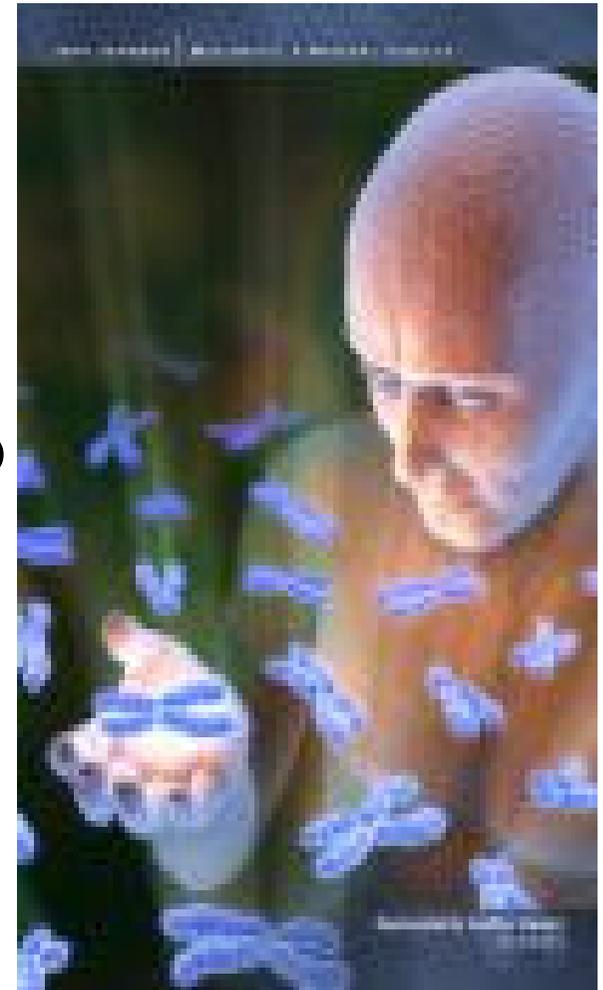
Одновременно в России с этой же идеей выступил академик А. А. Баев и государственная программа «Геном человека» была принята в этом же году в Советском Союзе. Позднее к программе подключились другие страны, а широкомасштабные координированные исследования стали проводиться под эгидой международной организации. На работу по секвенированию генома человека, осуществленную этим мировым консорциумом, было потрачено в сумме более 3 миллиардов долларов.

Из 24-х хромосом генома человека ученые России в основном концентрировались на 3-й, 13-й и 19-й хромосомах (структурно-функциональные исследования генома).

ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА

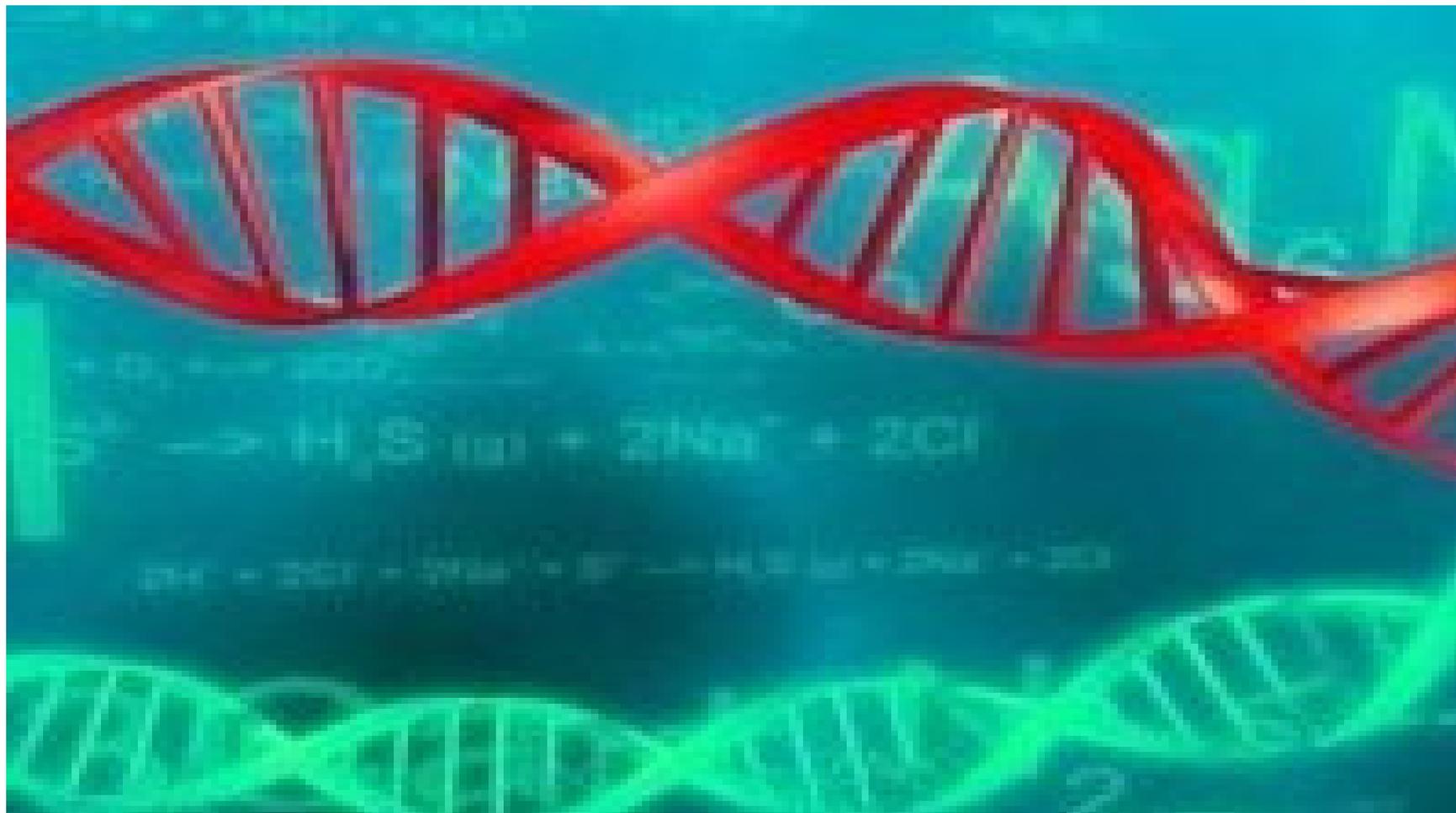
1988 - 26 ИЮНЯ 2000 г. HUGO и Celera Genomics

- **ПОТРАЧЕННО 6 млрд. ДОЛЛАРОВ**
- **ОТСЕКВЕНИРОВАНО 3,2 МЛРД. ПАР ОСНОВАНИЙ**
- **К НАЧАЛУ 1998 г. ОТСЕКВЕНИРОВАНО ОКОЛО 3% ГЕНОМА**
- **ФИРМА Celera Genomics (БЫСТРАЯ) И МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНЦСОРЦИУМ ПРИМЕНЯЛИ РАЗНЫЕ СТРАТЕГИИ СЕКВЕНИРОВАНИЯ**
- **ИСПОЛЬЗОВАН МАТЕРИАЛ ОТ 7-10 ЧЕЛОВЕК**



ЭРА ПЕРСОНАЛЬНЫХ ГЕНОМОВ

2007 ГОД



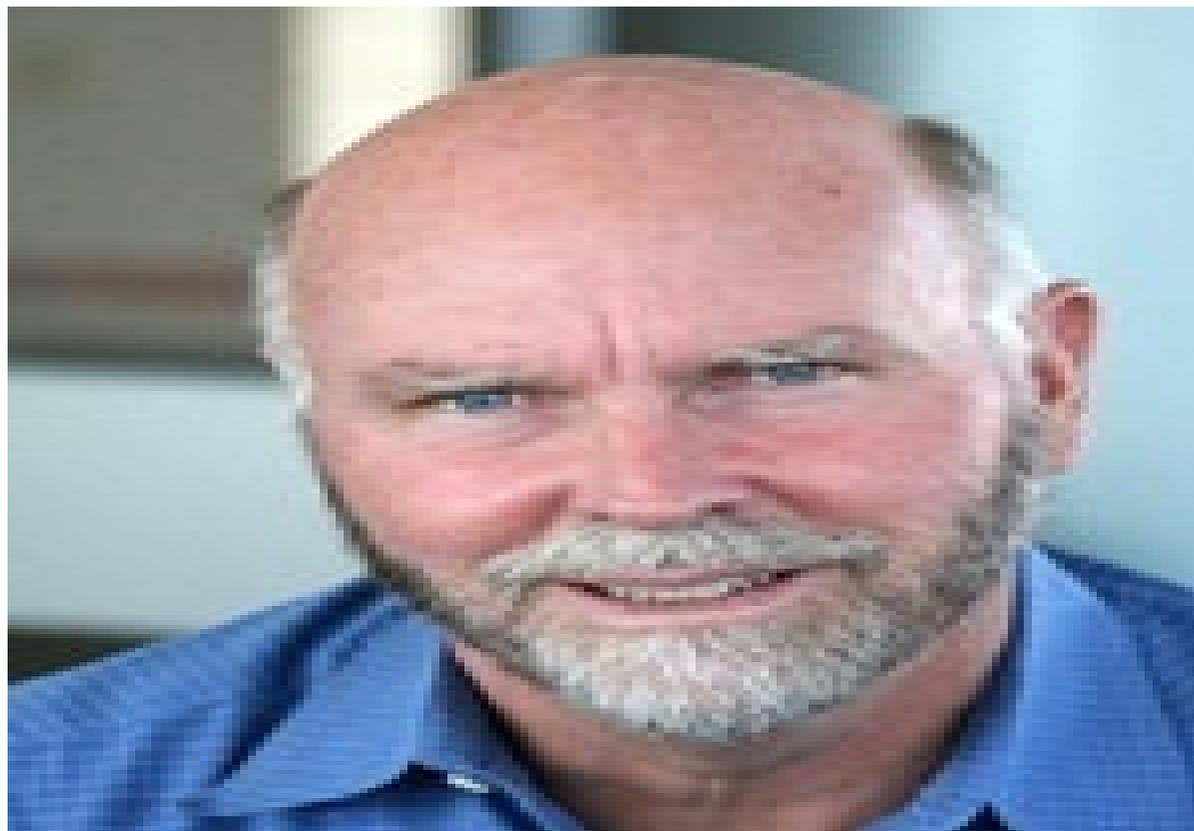
***«Знать последовательность своей ДНК
не менее важно, чем иметь автомобиль.»***

ДЖЕЙМС УОТСОН

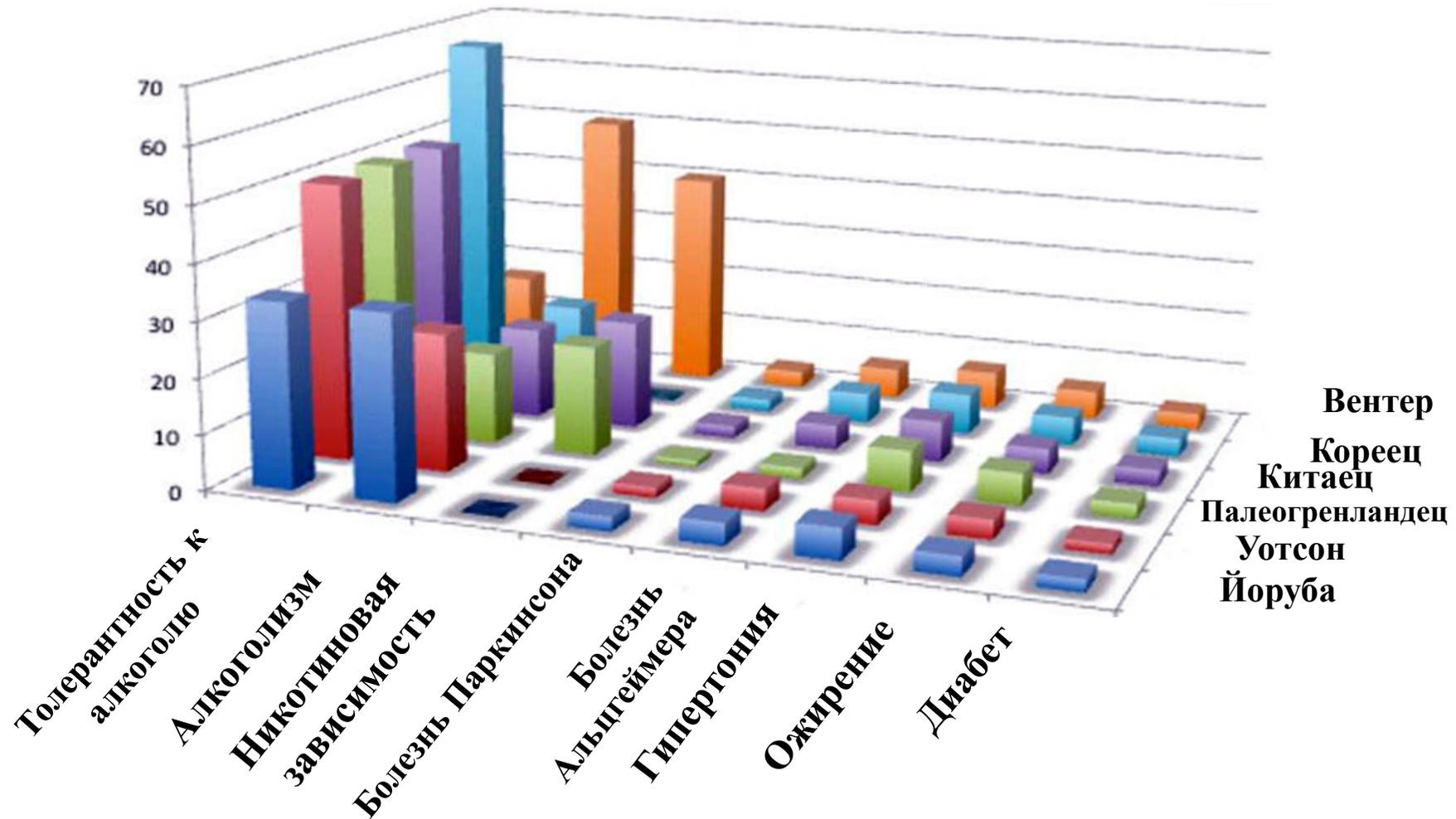
***И..... получает из рук
Джонатана Ротберга цифровую копию
своего генома (2007)***



Расшифровка в 2007 г. генома Крейга Вентера и озвученный им проект анализа в ближайшие годы генома 10000 человек, уменьшение стоимости секвенирования, дают новый импульс развития персонализированной медицины.



Суммарная частота SNP, определяющих риск развития многофакторных заболеваний



Rasmussen et al., 2010

ГЕНОМ К. ВЕНТЕРА

Сейчас большую часть своего понимания это плохие новости: инфаркт отца может быть свидетельством возможности риска сердечно-сосудистых заболеваний , но анализ генома позволяет Вентеру увидеть по крайней мере три гена, связанных с повышенным риском сердечного приступа. Был также определен полиморфизм гена связанного с болезнью Альцгеймера, что было для ученого неожиданностью , учитывая, что нет абсолютно никакой семейной истории болезни.

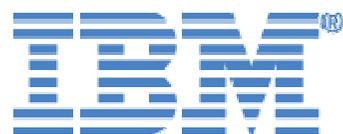
Сейчас он принимает статины или лекарства, которые понижают уровень холестерина в крови , потому что они доказали свою благотворное влияние на сердце и возможности сохранения памяти. Вентер нашел в своем геноме доказательства генетической связи с слепотой , алкоголизмом, непереносимостью лактозы , токсикомании, гипертония, ожирение, даже определенный тип ушной серы. С другой стороны Вентер имеет нормальный риск развития рака кожи , но все же в последнее время боролся с меланомой.

КАОЛИЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Personalized Medicine Coalition (PMC)

Др Эдвард АБРАХАМС

эксклюзивный директор



AMERICAN INSTITUTE FOR MEDICAL
AND BIOLOGICAL ENGINEERING

SIEMENS



ЕС и персонализированная



МЕДИЦИНА

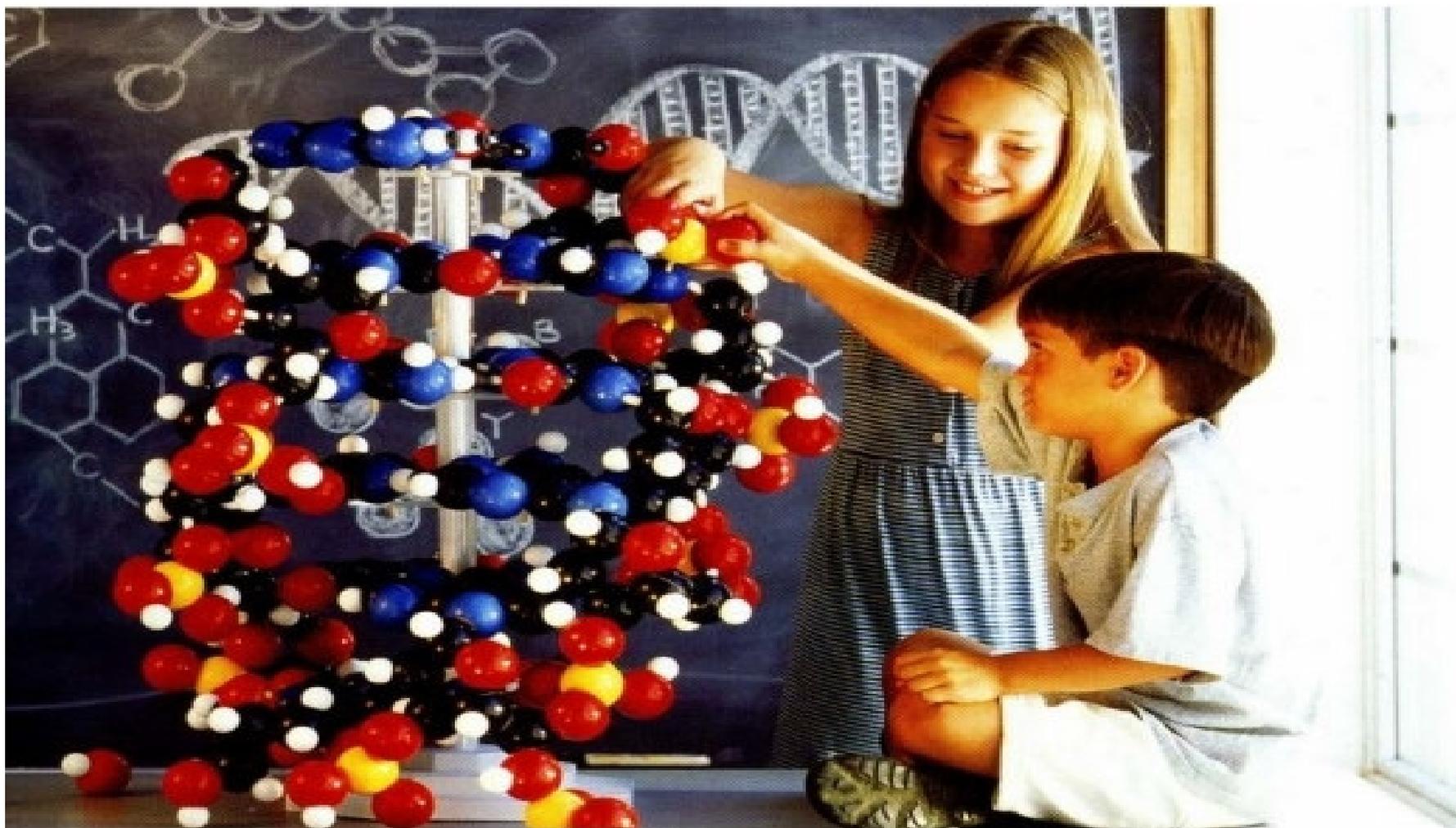


Развитие ПМ координируется комиссией по здравоохранению Евросоюза: в Брюсселе в 2011 году состоялось представительное совещание по развитию указанного направления. Создана Европейская ассоциация персонализированной медицины (EPEMED, The European Personalised Medicine Association). Мировые рынки медицинской техники и лекарственных средств в значительной степени формируются крупными транснациональными компаниями, такими как GeneralElectric, Siemens, Aloka, Philips, компании большой фармы (BigPharma) – Pfizer, Novartis, Johnson&Johnson, Aventis, Bayerи др.



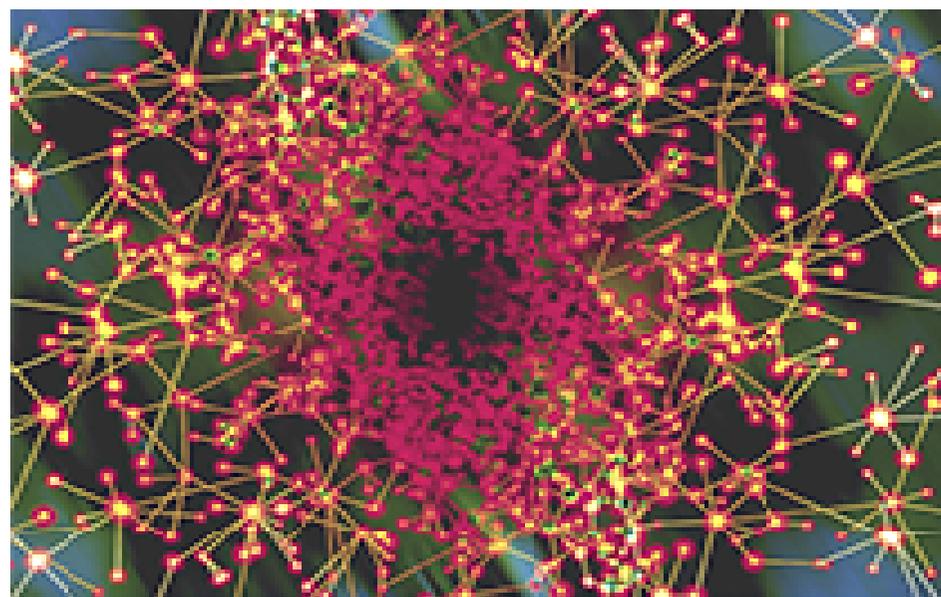
РОССИЯ (2016 г.):
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЛАБОРАТОРНОЙ,
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И
ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
(НАЛПТМ.РФ, NALPTM.RU)

ОБРАЗОВАНИЕ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ 5 «П»



Ученые предполагают, что генетику в ближайшем будущем ожидают революционные открытия, поэтому ее стоит изучать с детских лет

НЕОБХОДИМО СОЗДАНИЕ УЧЕБНЫХ И МЕТОДИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ В ОБЛАСТИ ПМ



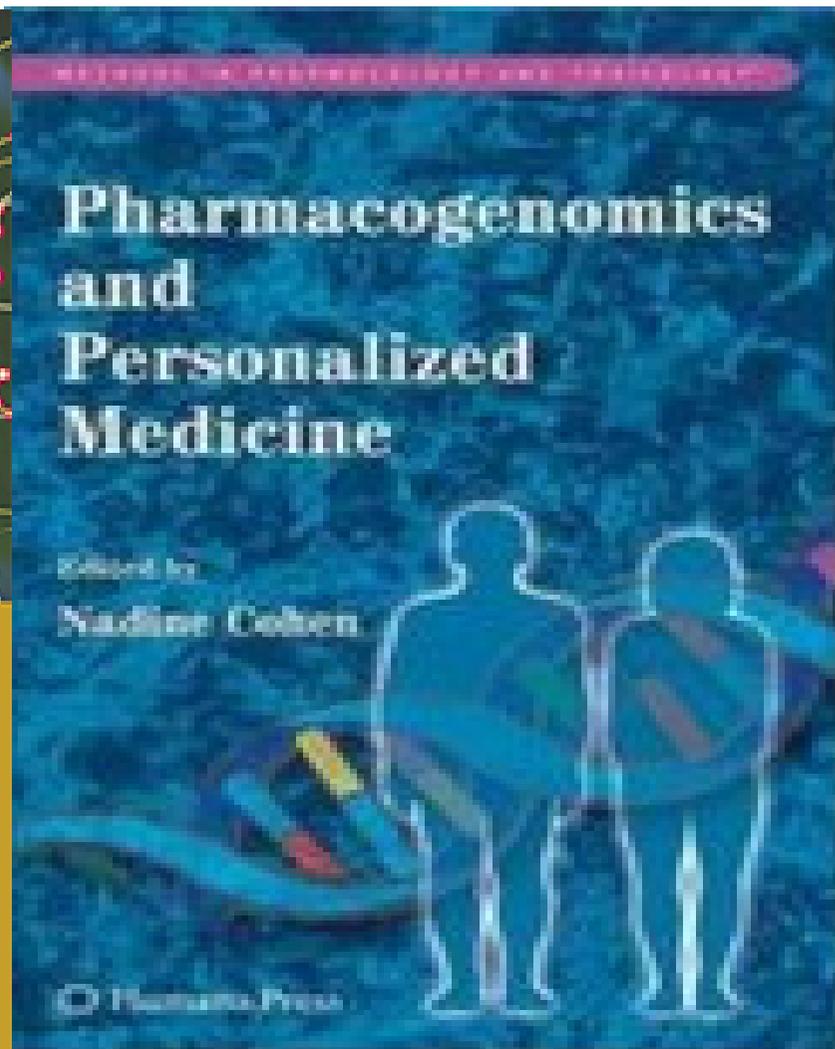
Personalized Medicine

The Emerging Pharmacogenomics Revolution*

Digital Technology Centre • Health Research Institute

*connectedthinking

Pharmacogenomics



Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Edited by
Nadine Cohen

Humana Press

МОНОГРАФИЯ «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА»

Подготовлены к печати 2 тома : том 1 «Биологические основы»
и том 2 «Лабораторные технологии».



На конференции «Стратегия персонализированной медицины и ее развитие во фтизиопульмонологии» в Москве в декабре 2013 г.: слева направо профессор С. Сучков (Россия), Хироси Абэ (Япония), Дик ван Гент (Нидерланды), А. Маршал (США), С. Щербо (Россия)

Щербо Сергей Николаевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, профессор кафедры кожных и венерических болезней Медицинского института РУДН, президент Национальной ассоциации лабораторной, персонализированной и трансляционной медицины, вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики.

Щербо Дмитрий Сергеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института трансляционной медицины РНИМУ имени Н.И. Пирогова.



1

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

С.Н. Щербо, Д.С. Щербо

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

В семи томах



Том 1

С.Н. Щербо, Д.С. Щербо

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

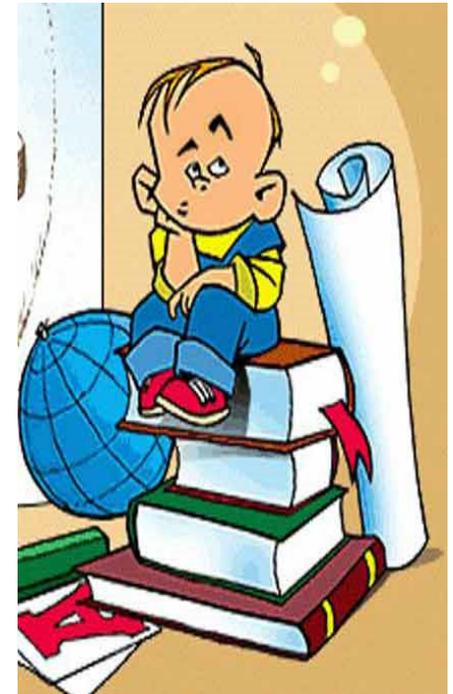


Москва
Российский университет дружбы народов
2016

Подготовка специалистов лабораторной медицины

Специалисты лабораторной медицины должны готовиться по специальным программам, в основу которых могут быть положены принципы подготовки клинических патологов:

- проведение экспертной оценки всей совокупности диагностической, клинической информации и
- выдача рекомендаций по персонализированной диагностике и терапии.



В среднем пациент может нуждаться в информации о ~ 100 генетических рисках, обнаруженных в его геноме. Даже если только 3 минуты тратится на разъяснение риска по одному отклонению, этот процесс займет более 5 часов прямого контакта с пациентом.

Специальности РФ, 2009 г.	Количество	Специальности США. 2010 г.	Количество
Врач-генетик	226		
Врач-лаборант-генетик	141	Врач-генетик (клинический генетик)	1100
Другие специалисты (акушеры, функциональные диагносты)	269	Генетик - консультант	2500
		ВСЕГО	3600
ВСЕГО	626		

* Данные Минздравсоцразвития, **2009**

* К.Е. Ormond et al., **2010**

ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА



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.**

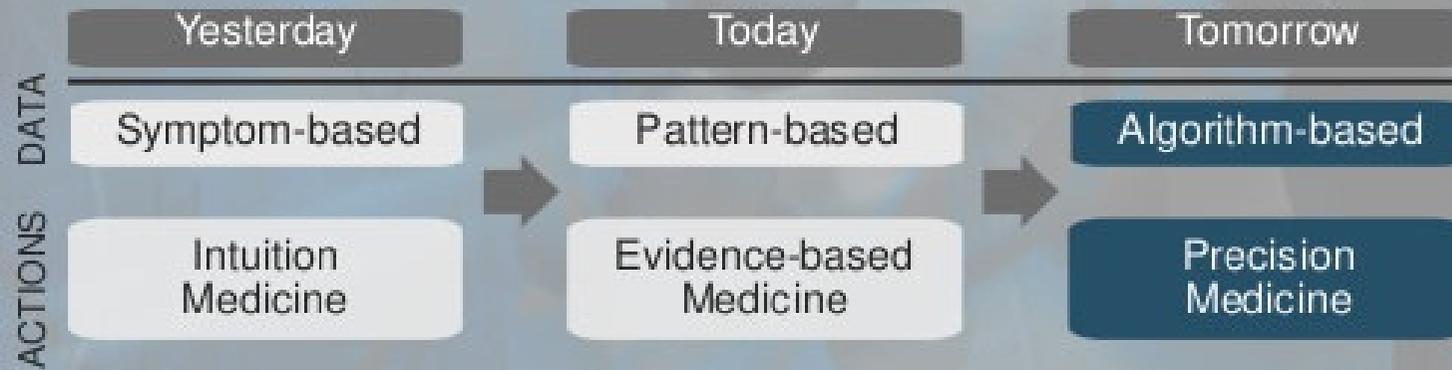
КРУПНЕЙШАЯ БАЗА ДАННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ (Великобритания, 2015 г.)



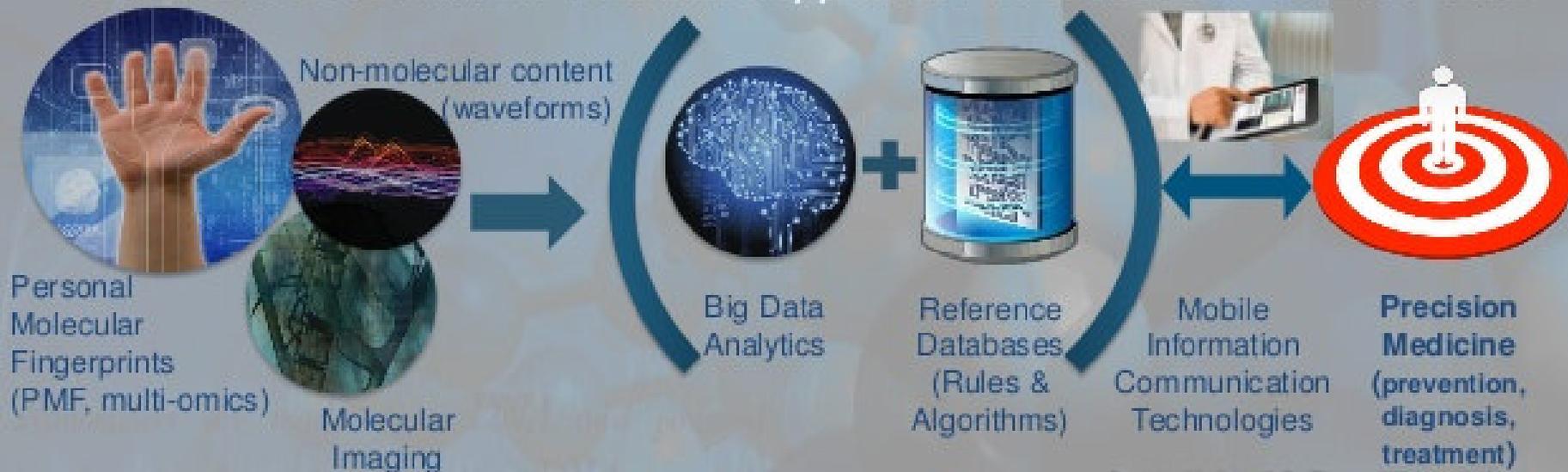
Десять крупнейших фармацевтических и биотехнологических компаний договорились о сотрудничестве с британской государственной организацией Genomics England с целью использования генетической информации пациентов Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) в медицинских исследованиях, **чтобы 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.



Precision Medicine - Paradigm Shift



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

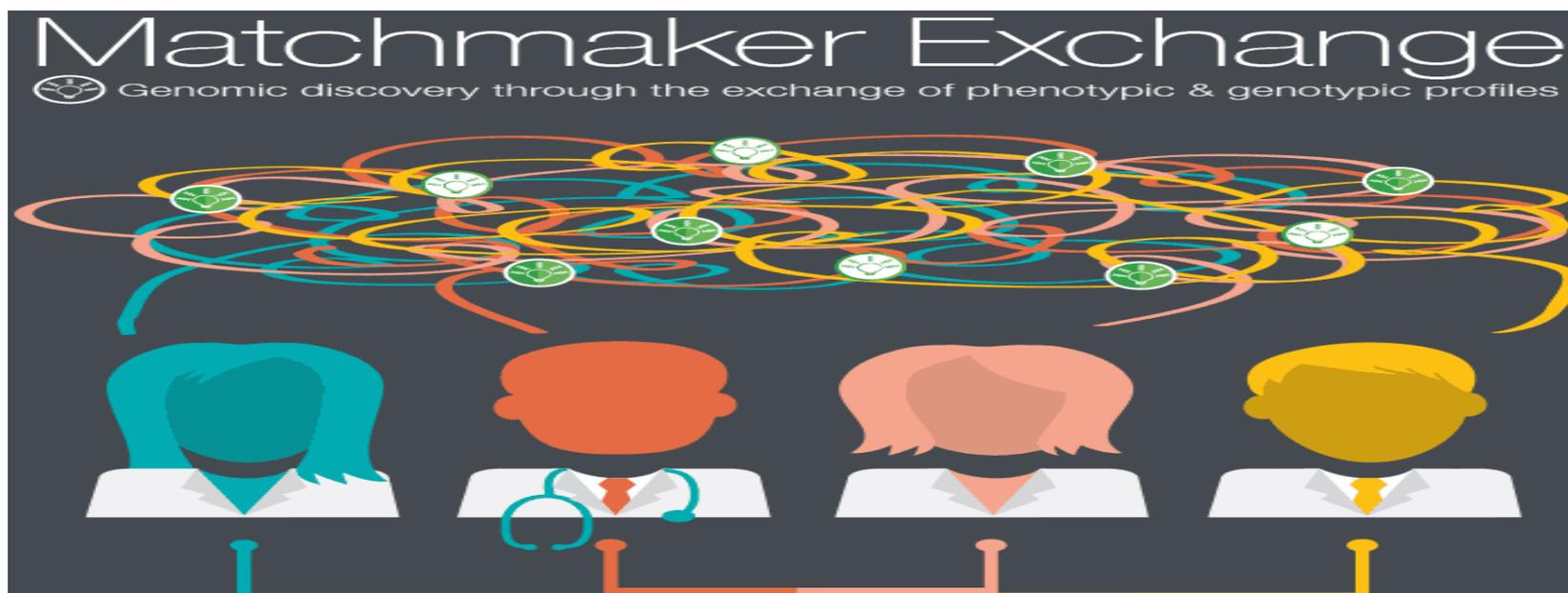


МОБИЛЬНАЯ МЕДИЦИНА mHealth

НОСИМЫЕ УСТРОЙСТВА, ПОДКЛЮЧЕННЫЕ К ПЛАТФОРМАМ ПОЗВОЛЯТ ОБЕСПЕЧИТЬ ФАКТИЧЕСКИ НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ, В ЧАСТНОСТИ ОБНАРУЖИВАТЬ РАННИЕ ПРИЗНАКИ ПРОБЛЕМ СО ЗДОРОВЬЕМ.

РОСТ ИНВЕСТИЦИЙ В ЦИФРОВОЕ ЗДОРОВЬЕ УВЕЛИЧИЛСЯ С 1,5 млрд. долларов в 2011 г. ДО 5,8 млрд. долларов в 2015 г.

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.

Любой человек с раковой опухолью или другим сложным заболеванием получит расшифровку ДНК, сравнение его ДНК с информацией от других людей 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.

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



Врачам необходимо помочь сориентироваться в
многообразии лабораторных тестов.

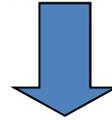
Каждый год терапевты, осуществляющие первичный прием, только в США принимают около 0,5 миллиарда амбулаторных пациентов, и в 30% случаев назначают анализы. За последние 20 лет количество возможных анализов, как минимум, удвоилось и теперь насчитывает примерно 3500 видов.

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

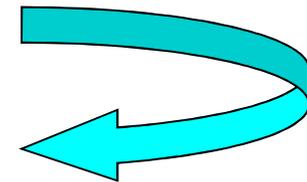
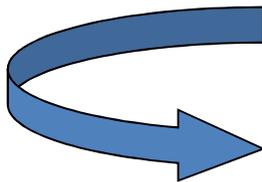
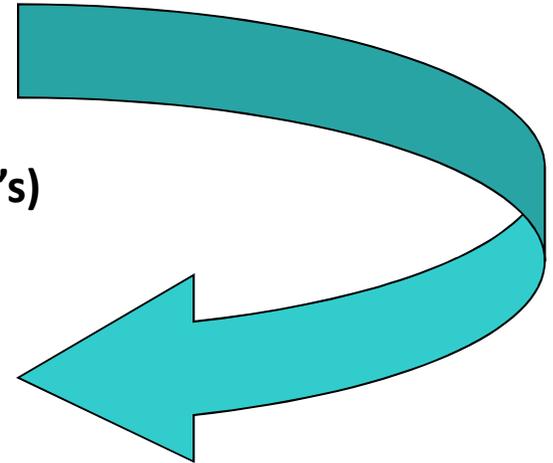
микроРНК (2000)

Proteomics (Proteins - 1,000,000 proteins)

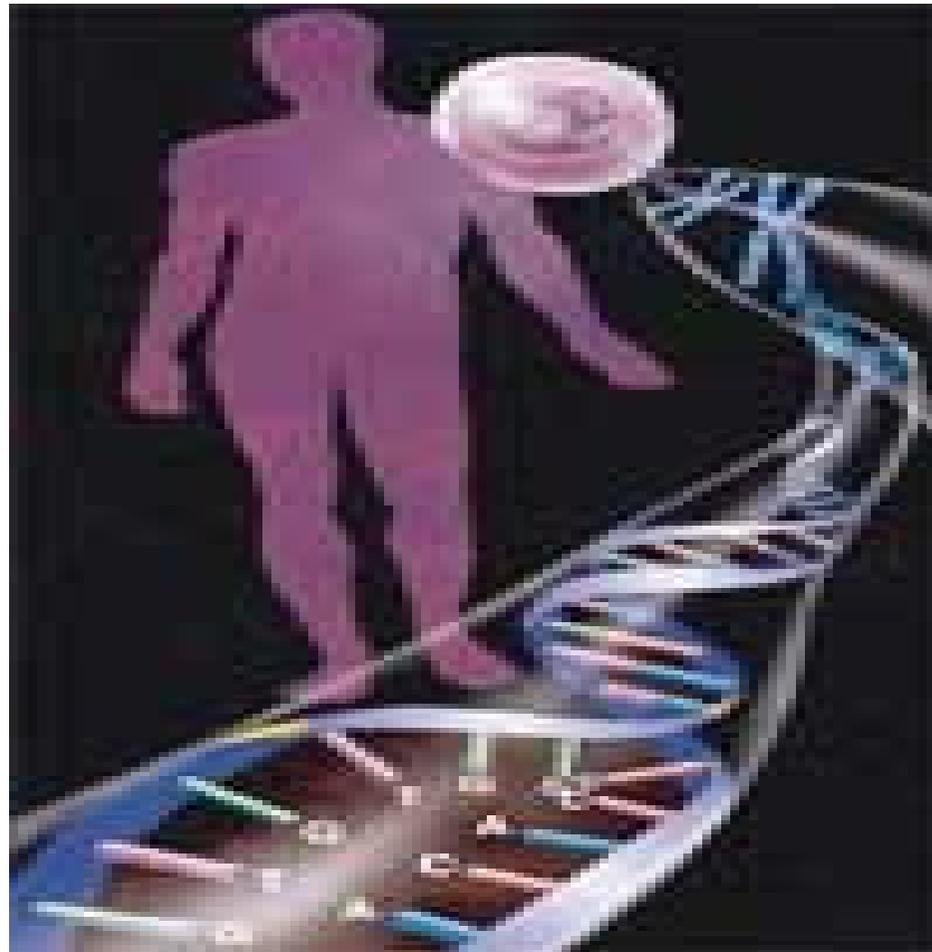
Протеомика

Metabolomics (molecules)

Метабономика



ГЕНОМИКА. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ.



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

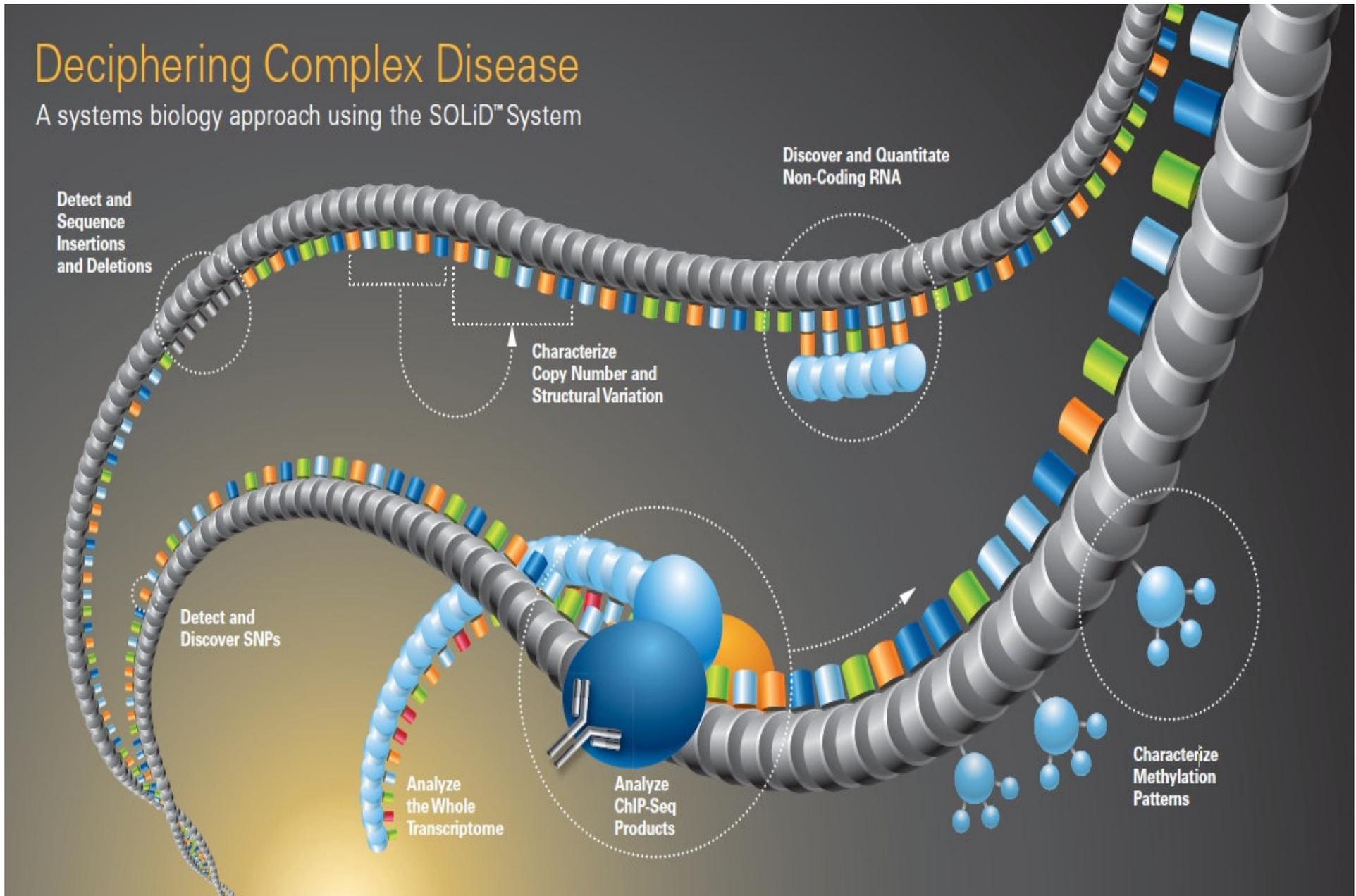
Characterize Copy Number and Structural Variation

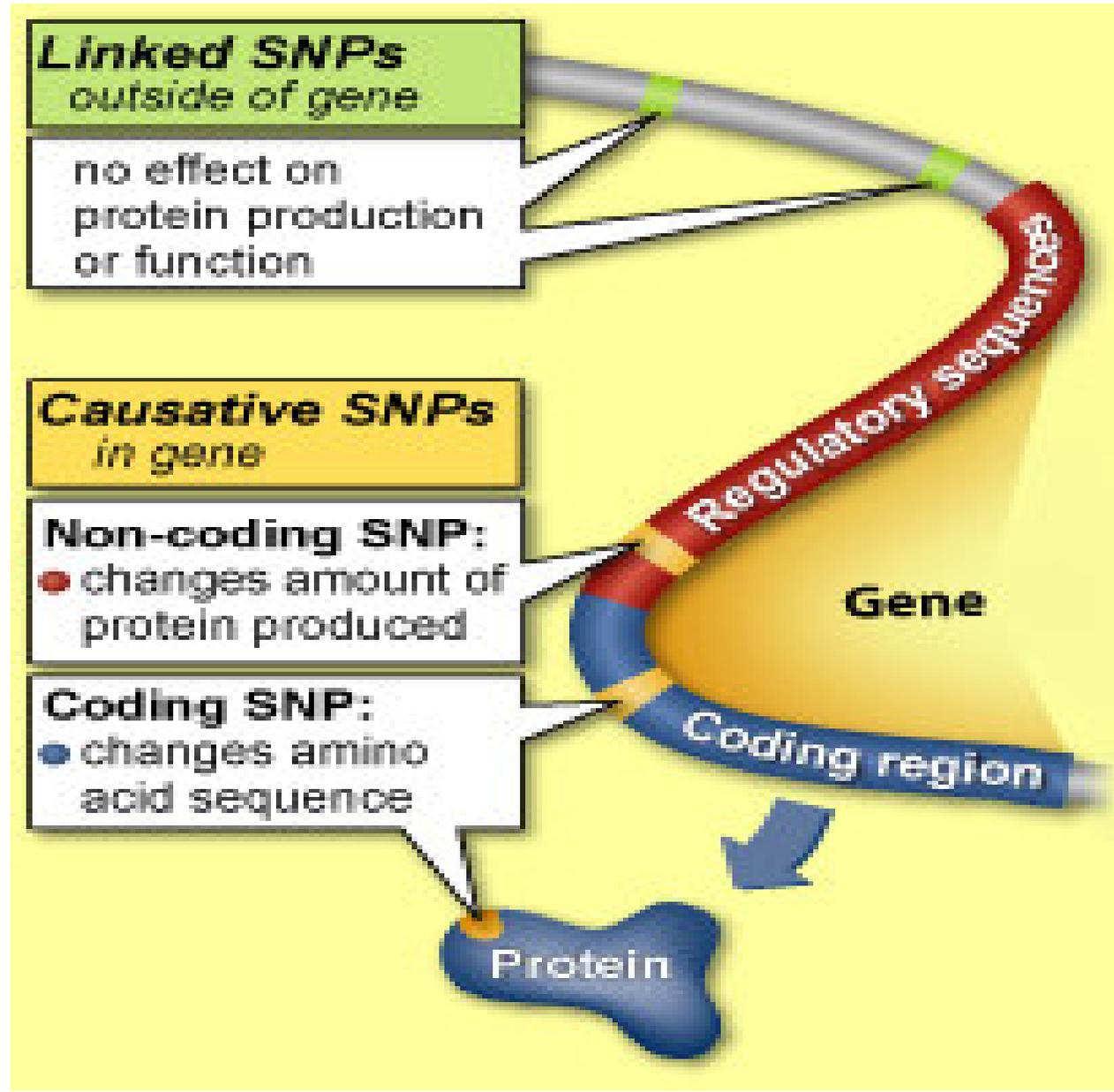
Detect and Discover SNPs

Analyze the Whole Transcriptome

Analyze ChIP-Seq Products

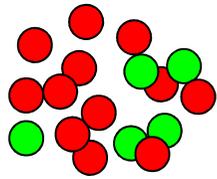
Characterize Methylation Patterns





Выявление «генов предрасположенности» к заболеванию проводится путем сопоставлений частот генотипов у больных и здоровых

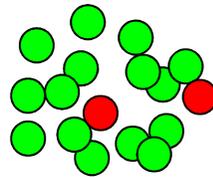
Группа больных



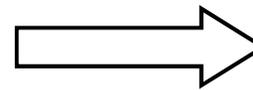
$P_{\text{больные}}$

>>

Контроль (здоровые)



$P_{\text{контроль}}$



● - генотип, указывающий на предрасположенность к заболеванию.

OR – количественная мера предрасположенности (**O**dd **R**atio), показывает во сколько раз повышена вероятность заболеть для носителя «плохого» генотипа

$$\text{OR} = \frac{P_{\text{больные}} (1 - P_{\text{контроль}})}{P_{\text{контроль}} (1 - P_{\text{больные}})}$$

**Распространенные аллели с большим эффектом,
обнаруженные в GWAS (по Ch.S. Ku, 2010)**

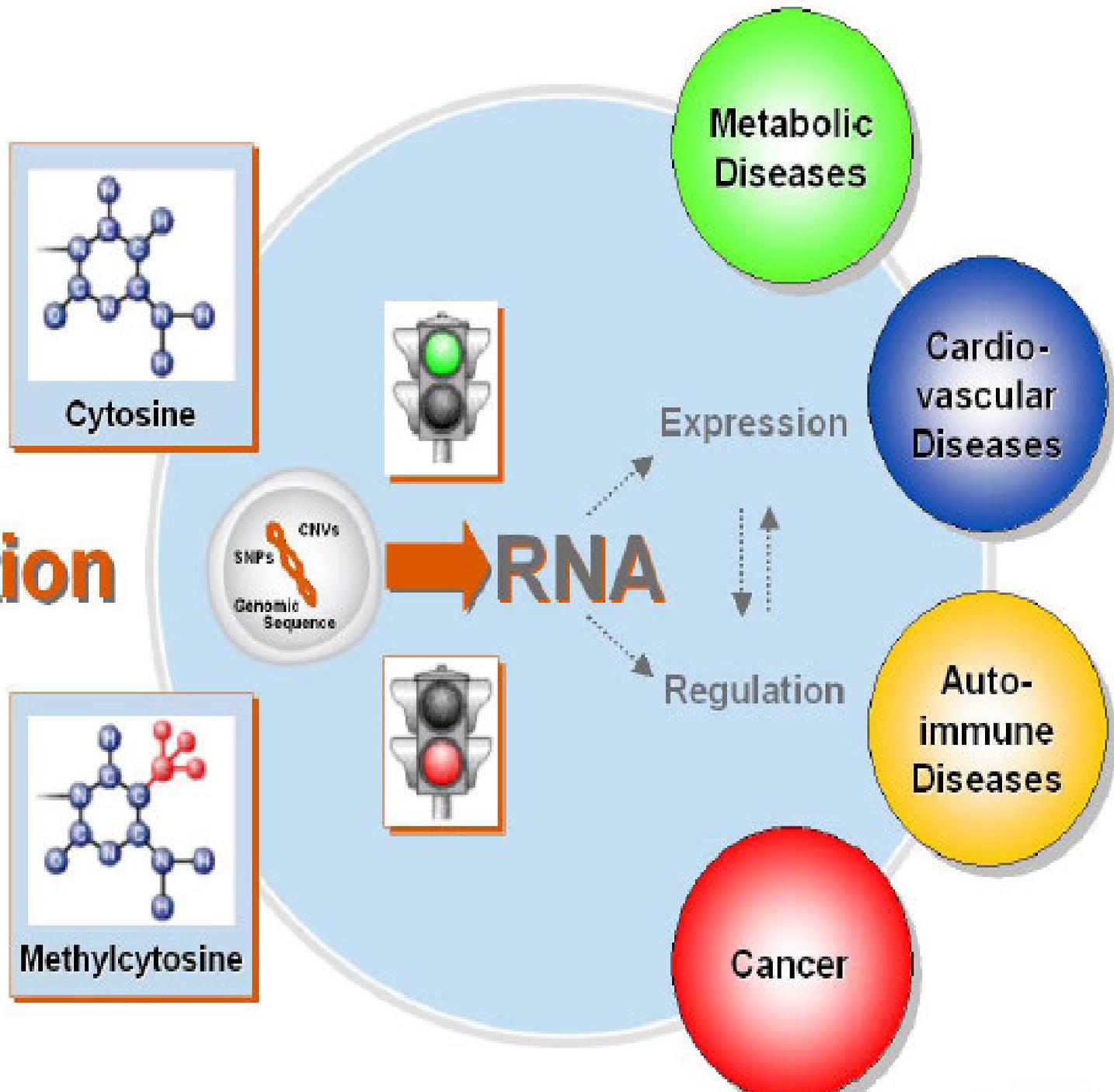
Болезнь	Наименование гена	rs	OR	OMIM	Регион
Возраст-зависимая дегенерация сетчатки	CFH	380390-C	4.60	134370	1q31
Эксфолиативная глаукома	LOXL1	382942-G	20.10	153456	15q24.1
Болезнь Крона	JL23R	10889677	2.13	607562	1p31.3
Рак яичка	KILTG	3782179	3.08	184745	12q22
		4474514	3.07		

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.

Methylation



ГАПЛОГРУППЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

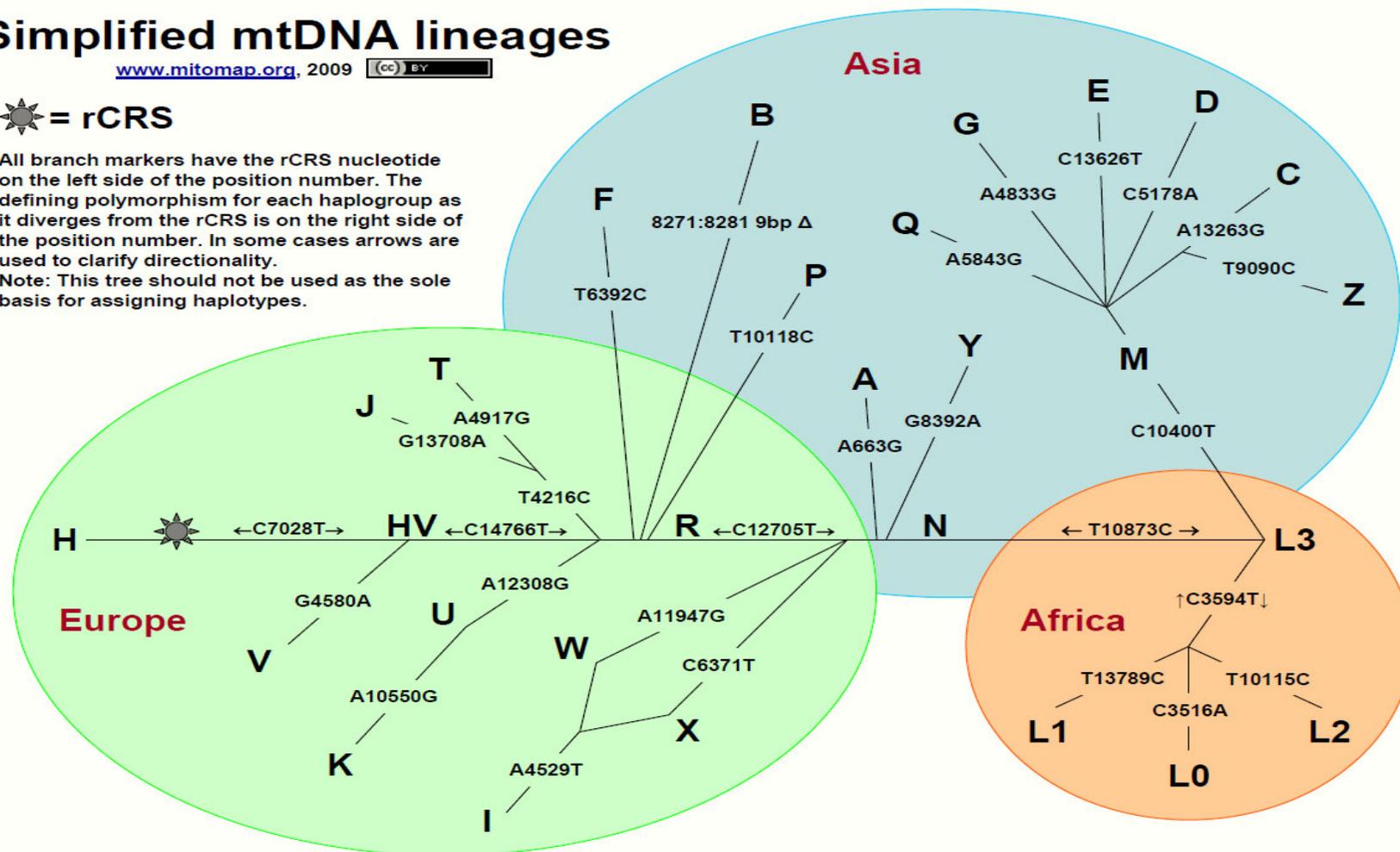
Simplified mtDNA lineages

www.mitomap.org, 2009 (cc) BY

☼ = rCRS

All branch markers have the rCRS nucleotide on the left side of the position number. The defining polymorphism for each haplogroup as it diverges from the rCRS is on the right side of the position number. In some cases arrows are used to clarify directionality.

Note: This tree should not be used as the sole basis for assigning haplotypes.



ВЛИЯНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ГАПЛОТИПОВ НА ОРГАНИЗМ

Гаплогруппа	Повышенная вероятность
J	наследственной оптической невропатии Лебера
J	долгожительства у европейцев
J	диабета
T	биполярные аффективные расстройства
D	долгожительства у азиатов
H	болезни Паркинсона
H (nt 4336)	болезни Альцгеймера
J, U	заболеваний сетчатки
U	повышения уровня сывороточных IgE
U	рака простаты и почек у белых американцев
K	рака груди
N (G10398A)	рака груди и пищевода

ВЛИЯНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ГАПЛОТИПОВ НА ОРГАНИЗМ

Гарпогруппа	Пониженная вероятность
J, Uk	болезни Паркинсона
U, T	болезни Альцгеймера
T	рака груди
H	возрастной дегенерации сетчатки
H	сепсиса
N9a	диабета, метаболического синдрома и инфаркта миокарда у азиатов

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 деградациии 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.

Cancer

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

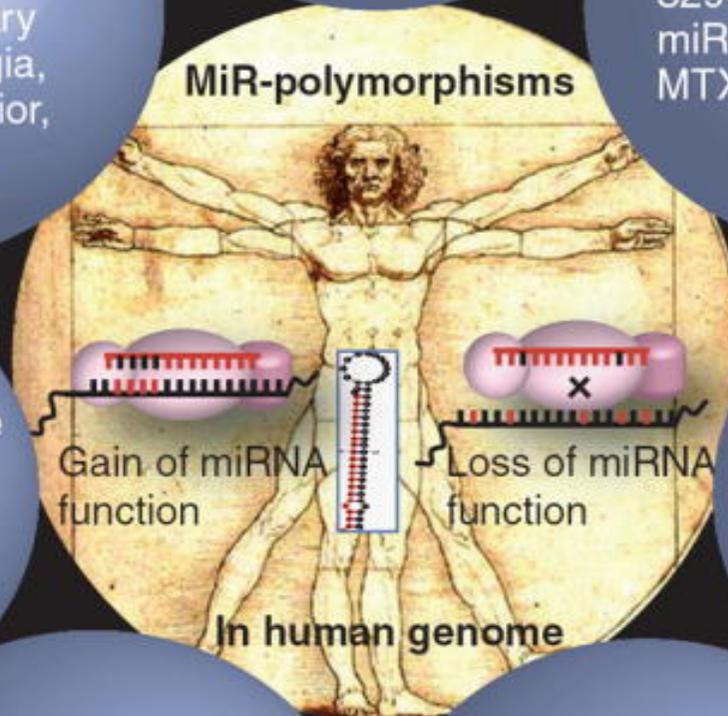
Neurological disorders

Tourette syndrome,
ADHD, hereditary
spastic paraplegia,
aggressive 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

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

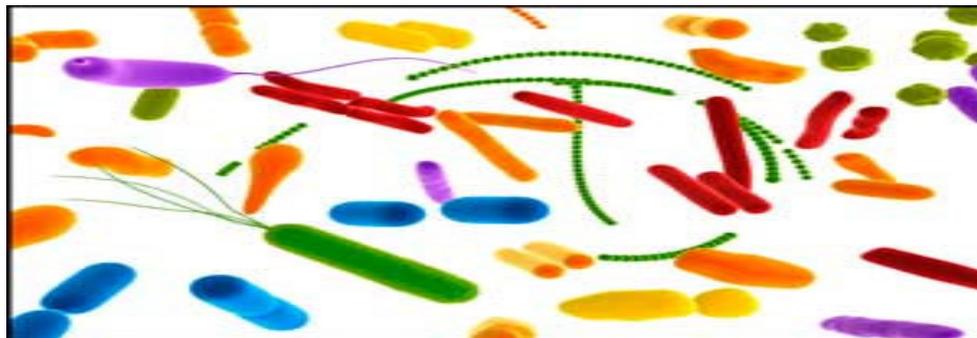
Ранняя диагностика

Определение гистотипа
опухоли, стадии развития,
потенциала к
метастазированию

Прогностическое значение
выживаемости

Потенциальная терапия

**МИКРОБИОМ И МЕТАГЕНОМ В
ЛАБОРАТОРНОЙ И
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ**

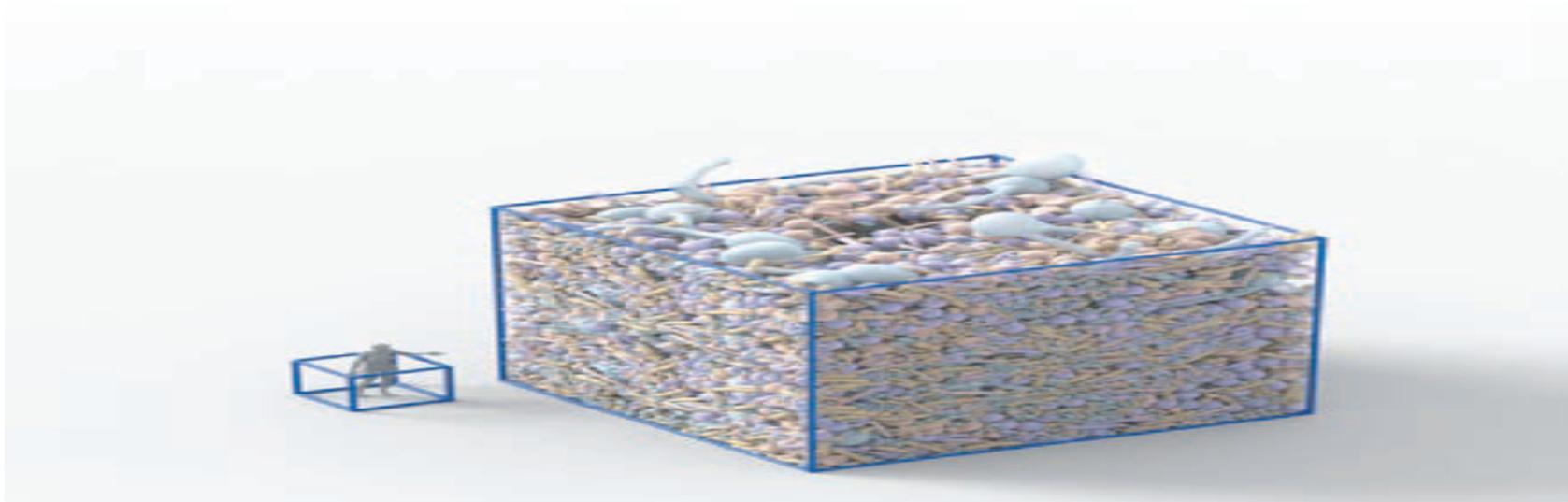


Перекосы во внутренней микрофлоре связываются с рядом заболеваний и носят индивидуализированный характер (зависят от возраста, пола, этнической принадлежности и др.) - анализ метагенома является одним из разделов персонализированной медицины.

У двух произвольно взятых людей и идентичных близнецов составы микробиома не совпадают. Состояние здоровья организма человека, возможно, определяется особенностями микрофлоры в не меньшей степени, чем генетикой, так как последовательность нуклеиновых кислот (НК) у всех одинакова на 99,9%. Тем не менее, у большинства людей — несмотря на несхожесть их внутренней микробиологической среды присутствует одинаковый набор полезных бактериальных генов, которые могут иметь разное происхождение.

В теле человека большинство клеток не человеческие, их всего 10%, остальные 90% — бактериальные

В начале 2010 г. Европейская группа опубликовала перечень генов бактерий, заселяющих пищеварительную систему человека. Он включает 3,3 млн единиц (от более 1 тыс. видов) — что примерно в 150 раз больше тех 20–25 тыс. генов, что содержатся в нашем геноме.



Бактерии в кишечнике поделили людей на три группы.

Европейские учёные в ходе недавнего исследования рассортировали пациентов по бактериальным микрофлорам. Проведен генетический анализ образцов кала, взятых у 22 европейцев. Затем полученные данные сравнили с результатами исследования 13 человек из Японии и 4 из США. Оказалось, что по составу микрофлоры все пробы можно поделить на три категории, принадлежность к которым никак не зависела от возраста, пола, национальности или рациона людей, причем новые данные от 400 человек подтвердили указанные выводы. Исследователи объединили популяции бактерий в кластеры, названные согласно доминирующим в них родам: Bacteroides, Prevotella и Ruminococcus.

ПОКАЗАНА ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ТУБЕРКУЛЕЗУ, САЛЬМОНЕЛЛЕЗУ, ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТАМ, КЛЕЩЕВОМУ ЭНЦЕФАЛИТУ, БОЛЕЗНИ ЛАЙМА, ВИЧ И ДР.

В РАЗНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ МИРА ДОКАЗАНА АССОЦИАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ЛЕПРОЙ БОЛЕЕ ЧЕМ С 20 ГЕНАМИ.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ SLC11F1, VDR, IL1B, IL1RA, IL1BB ВИДИМО МОЖЕТ ОПРЕДЕЛЯТЬ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА.

ПОДВЕРЖЕННОСТЬ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАНА, ПО-ВИДИМОМУ, БОЛЬШОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ЭТОМ ИМЕЮТ ГЕНЫ ИММУНОГО ОТВЕТА И ВОСПАЛЕНИЯ. ИЗУЧЕНА АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ПРИМЕРНО 20 ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ С ВГ.

ГЕНОТИП ЧЕЛОВЕКА ИМЕЕТ СУЩЕСТВЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВГ, ТАКИХ КАК ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ.

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.

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.

«АДАМ» ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ (МАЙКЛ ШНАЙДЕР)



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.

**Интегрированное персональное омиксное
профилирование (иПОП)
(Integrative personal omics profile (iPOP) or “Snyderome”)**

Степень индивидуальности стала ясна благодаря персонализированному омиксному профилированию, в первую очередь ДНК и РНК-секвенированию протеома, метаболома, эпигенома, микробиома и профиля антител. Появились беспрецедентные возможности для развития превентивных стратегий сохранения здоровья.

2012 год Шнайдер и его коллеги на основе омиксных данных , включая полногеномное секвенирование, метилирование, микробиом (моча, кожа и др.) проанализировав 1 терабайт (1ТБ) информации по сиквенсу, 2 ТБ по эпигеномным данным, 0,7 ТБ по транскриптому и 3 ТБ микробиома предсказали возможность СД.

Адам персонализированной медицины – Майкл Шнайдер

В течение эксперимента Майкл перенес две простуды и ответ организма на второй вирус был очень странный — резко подскочил уровень гликированного гемоглобина — показателя проблем с усвоением глюкозы. Другие маркеры указывали на начало развития диабета второго типа, триггером для которого, видимо, явилась инфекция. Врач подтвердил диагноз.

Майкл резко изменил образ жизни, следуя рекомендациям врача, и через несколько месяцев начавшийся было диабет был подавлен и уровень глюкозы нормализовался!

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 ВОООБЩЕ НИЧЕГО ».**



Персонализированная медицина

Вчера

Экспериментальное назначение лечения

Препарат А

Препарат В

Препарат С

Препарат D

Попробовать и перейти на другое лечение

Личный опыт врача

Затраты: время, деньги и здоровье

Сегодня

Разумное назначение терапии

Диагностика

Препарат А

Препарат В

Препарат С

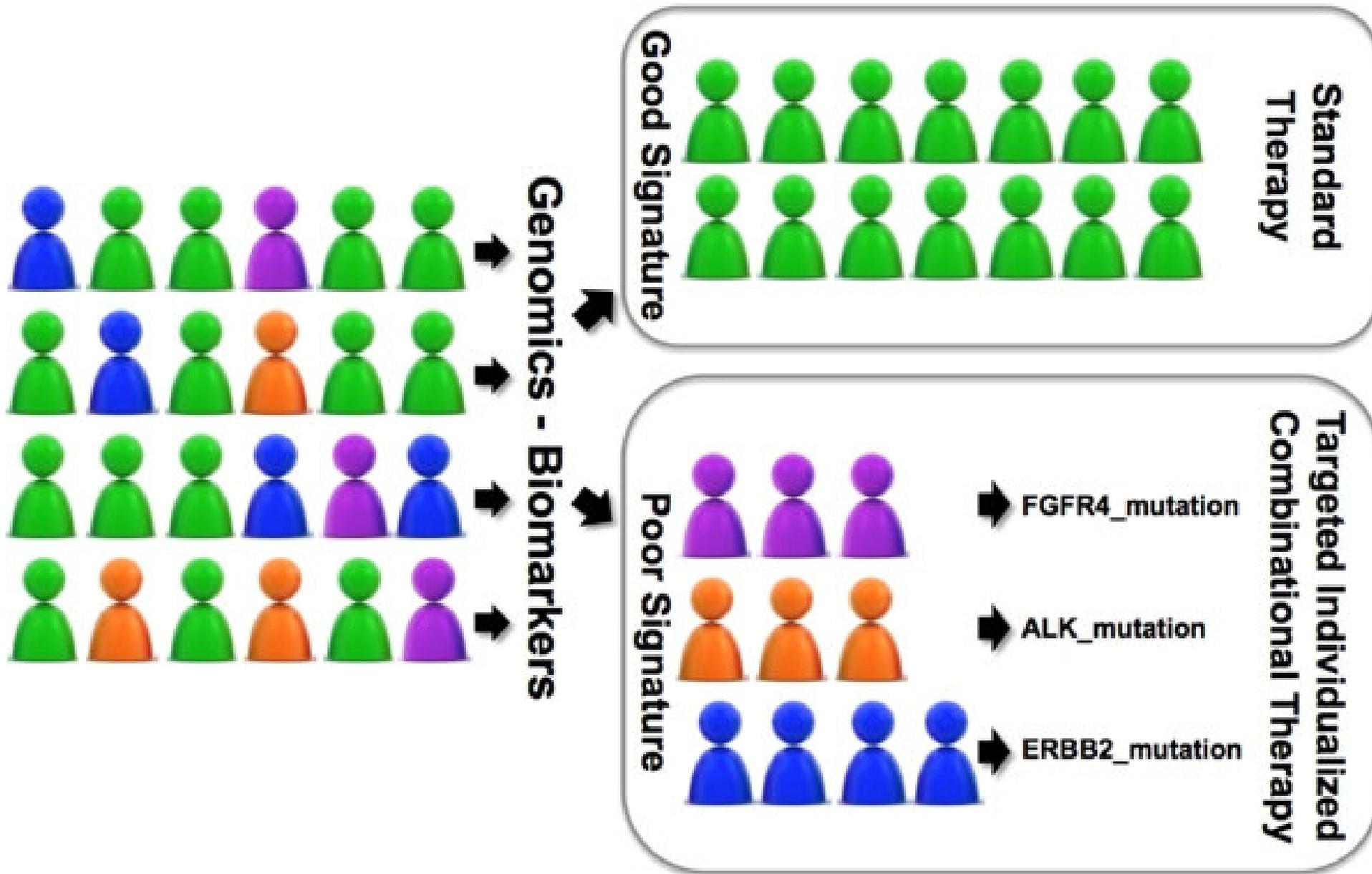
Препарат D

Определить и назначить лечение

Осознанный диагноз врача

Экономия: время, деньги и время болезни

Personalized Medicine – The Goal





Одобрены 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 **атомоксетина** 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

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.

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ И ЭКЗОМНЫЙ СИКВЕНС

Для проведения **полногеномного сиквенса** генома человека необходимы 3-4 дня начиная с пробоподготовки, 303-403 кратного прочтения с размерами фрагментов 250 п.н.

Экзом составляет 1,5% генома при более чем 1003 кратном прочтении.

(Topol E.J. Individualized medicine from prewomb to tomb.//Cell. – 2014. – 27.)

Сравнение проводится с референсным геномом по ОНП, делеции-инсерции, CNV и другим полиморфизмам.

(Frazer K.A. et al. Human genetic variation and its contribution to complex traits.//Nat. Rev. Genet. – 2009. – 10. – P. 241-251.

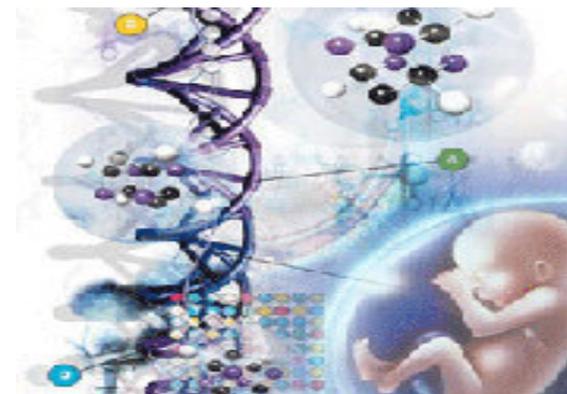
СЕКВЕНИРОВАНИЕ 2014 ГОД

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.



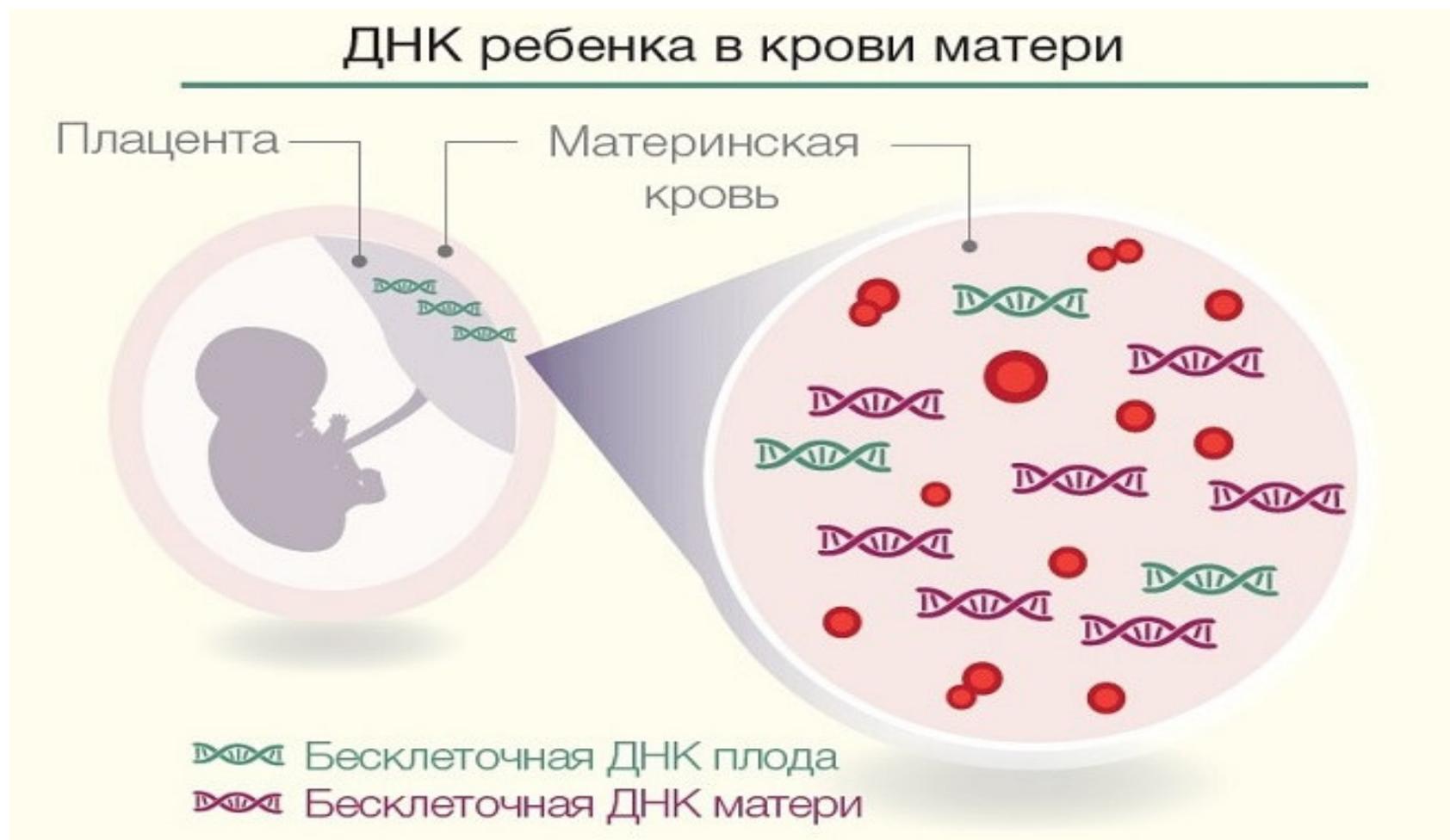
Генеральный директор компании Illumina, Джей Флэтли, заявил, что полное секвенирование ДНК для каждого новорожденного будет технически возможным и доступным менее чем за пять лет, что обещает революцию в здравоохранении и к 2019 году оно будет обычным делом. В конце 2013 г. о готовности к этому здравоохранения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



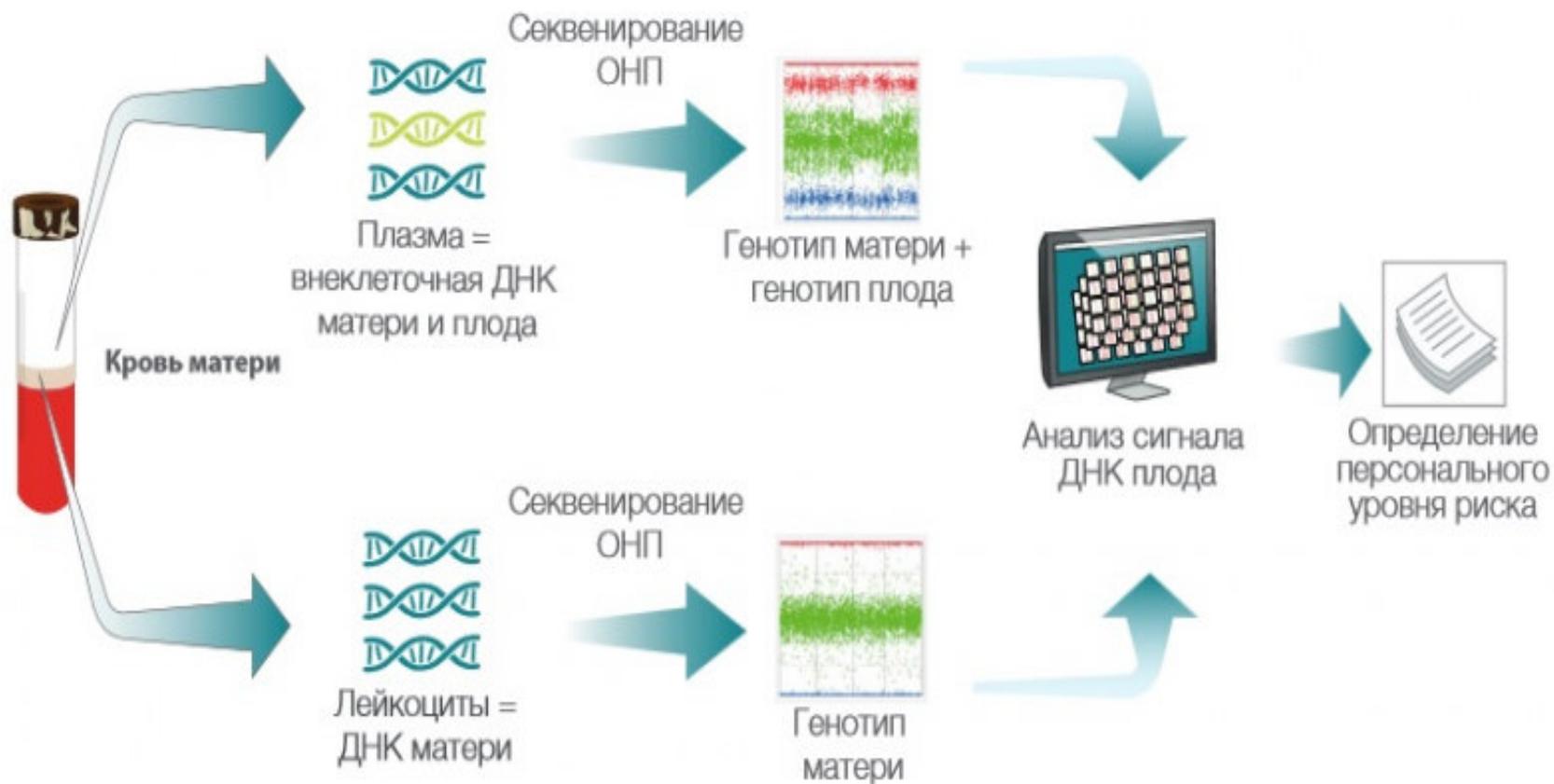
Использование в ГТ циркулирующей в кровотоке матери внеклеточной ДНК плода (cell-free fetal DNA, cffDNA)

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.

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.

Сиквенс одной клетки

ВОЗМОЖНОСТЬ СИКВЕНСА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛЕТОК ОТКРЫВАЕТ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ.

(Battlich N. et al. Image-based transcriptomics in thousands of single human cells at single-molecule resolution.// Nat. Methods. – 2013. – 10. – P. 1127-1133.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДНК В ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЯХ ПО СРАВНЕНИЮ С НОРМАЛЬНОЙ, ОТ ПАЦИЕНТА К ПАЦИЕНТУ. DE NOVO МУТАЦИИ, НАБЛЮДАЕМЫЕ В СПЕРМЕ С ВОЗРАСТОМ, АССОЦИИРУЮТСЯ С АУТИЗМОМ, ШИЗОФРЕНИЕЙ, И УМСТВЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

(Boycott K.M. et al Rare-disease genetics in he era of next-generation sequencing: discovery to translation.// Nat. Rev. Genet. – 2013. – 14. – P. 681-691.)

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

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.

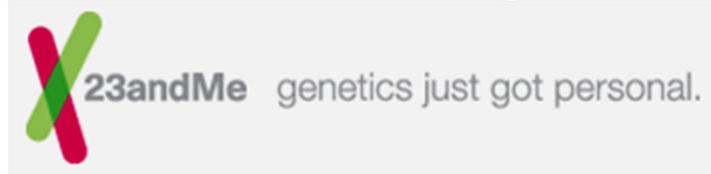
Генетическое тестирование по заказу по заказу (Direct to consumer testing) проводится для частных МФЗ

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\$.



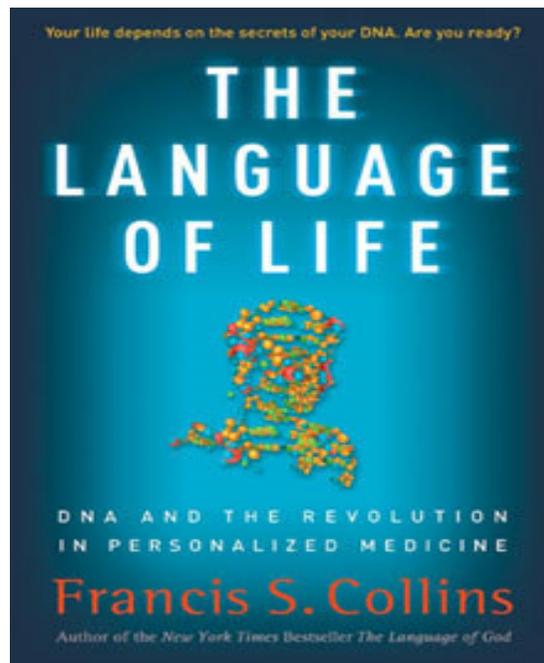
ЛИНДА АВЕЙ Linda Avey основатель 23andMe частной медицинской компании.

Услуги по секвенированию индивидуальных геномов и выявлению генетических вариантов предлагают следующие фирмы:

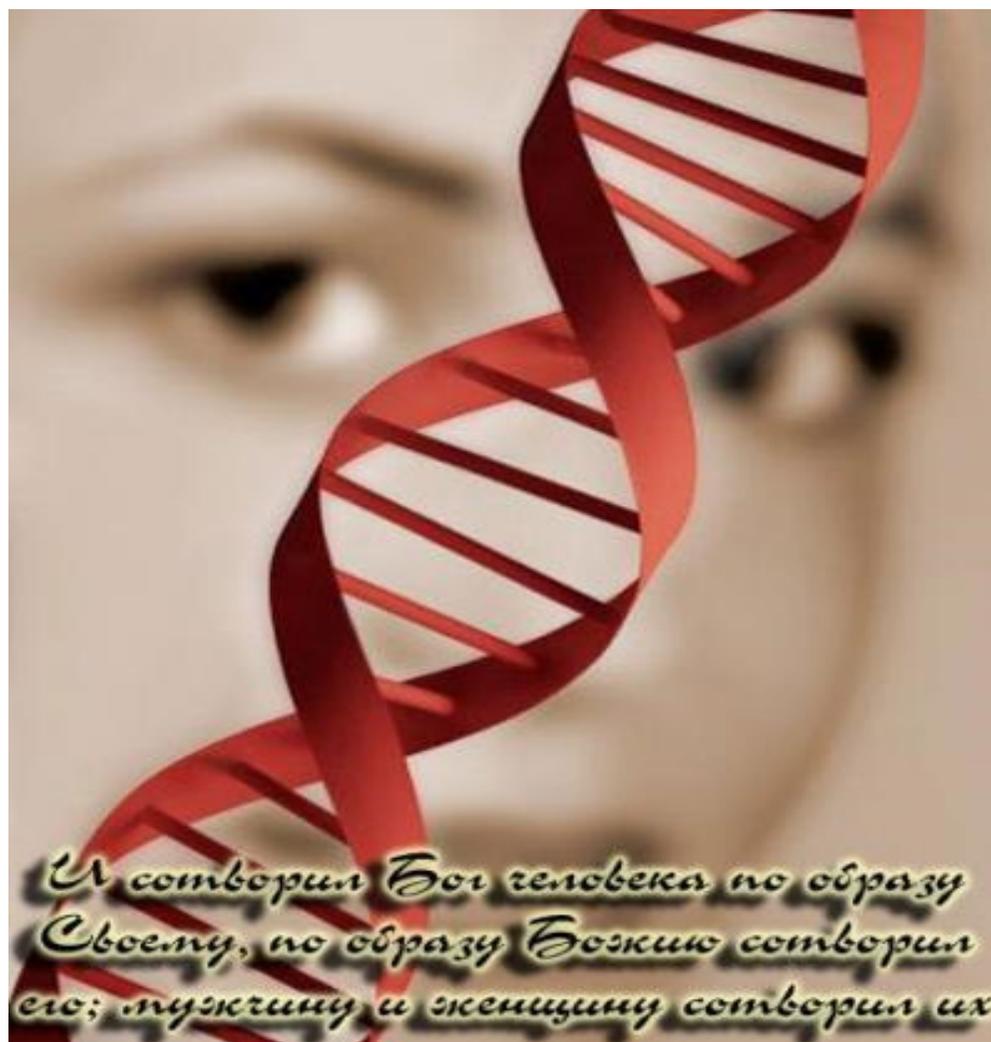
Компания	Технология и стоимость	Вы получаете информацию о:
23andMe (Маунтинвью, Калифорния)	микронаборы для выявления генетических вариантов	своем происхождении и генетической предрасположенности к различным заболеваниям, в том числе к различным типам рака
DNA Direct (Сан-Франциско, Калифорния)	зависит от субподрядчика	О последовательность всего генома (прилагается анализ, проделанный группой исследователей)
Navigenics (Редвуд-Шорес, Калифорния)	микронаборы для выявления генетических вариантов	рисках развития до 90 заболеваний, своем происхождении, статусе носителя наследственных болезней и чувствительности к определенным препаратам

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»



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



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.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

