

Российский национальный исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова

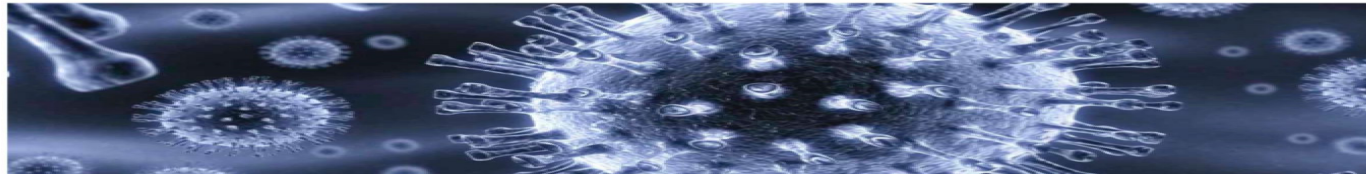
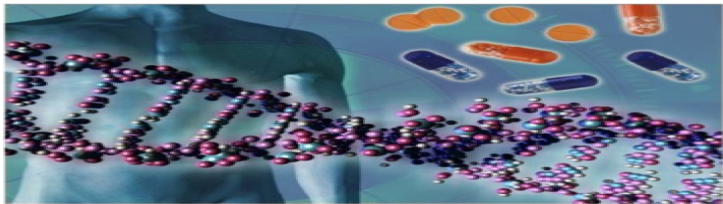
Кафедра клинической лабораторной диагностики ФДПО

**Щербо Сергей Николаевич**

**ЗНАЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ**

**МЕДИЦИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ**

**ДИАГНОСТИКЕ**

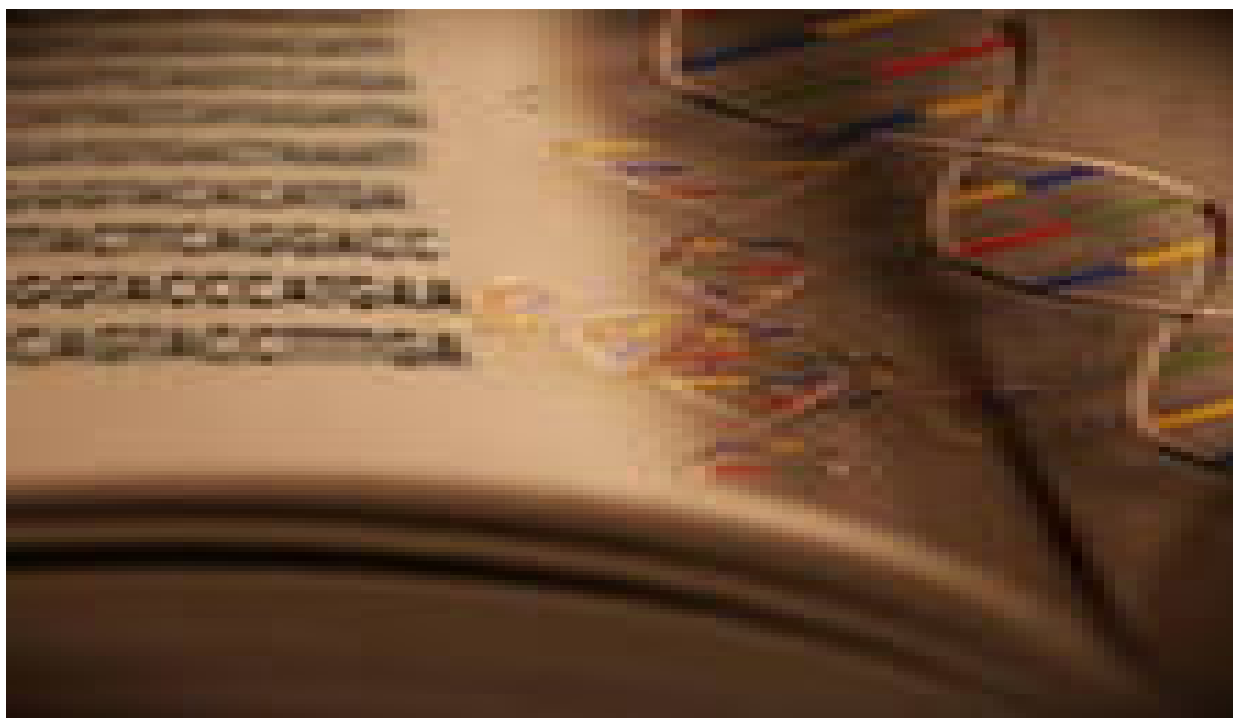




**РОССИЙСКИЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. Н. И. ПИРОГОВА**



# **1. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**





Гален К.



Мудров М.Я. Пирогов Н.И.



Боткин С.П.



Флоринский В.М.



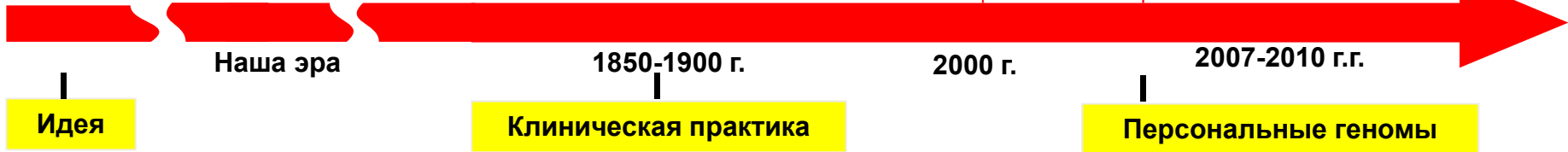
Ослер У.



Уотсон Д.



Вентер Крейг



## **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 и 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.»

# ЭВОЛЮЦИЯ ГЕНОМНЫХ ПРОЕКТОВ 2000-2019 ГГ.

## ПРОЕКТЫ:

**ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА** 1990-2003

**JIM** 2005-2007

**1000 ГЕНОМОВ** 2008-2015

**100000 ГЕНОМОВ** 2012-2017

**1 МЛН ГЕНОМОВ ПРЕЦИЗИОННОЙ  
МЕДИЦИНЫ** 2016-2019

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ ГЕНОМНЫЕ ПРОЕКТЫ

**САУДОВСКАЯ АРАВИЯ (SGP)** 33 млн геномов

**КАТАР (QGP), ИСЛАНДИЯ** по 0,3 млн геномов

**КОРЕЙСКИЙ ПРОЕКТ**

**ПЕРСОНАЛЬНЫХ ГЕНОМОВ** 51 млн геномов

**КИТАЙСКАЯ ИНИЦИАТИВА ПО  
ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЕ (9,2 млрд\$, 15 лет)** 100 млн геномов

**ИТОГ: СОЗДАНИЕ БАЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ И БИОБАНКИНГ**

## 2. КОММУНИКАЦИОННАЯ РЕВОЛЮЦИЯ

**КНИГОПЕЧАТАНИЕ** Печатный станок Иоганна Гутенберга обеспечивал архивирование материалов, связанных с культурой и наукой В 1450 г. в Европе менее 8% населения было грамотным, а с изобретением книгопечатания (пример массового производства), знания стали доступным простым людям, что привело к настоящей культурной, технологической и научной революцией.

*Сегодня каждый день генерируется три квинтиллиона байтов данных. Потребовалось 16 лет, чтобы каждый четвертый американец стал пользоваться персональным компьютером, 13 лет - мобильным телефоном, 7 лет – интернетом, а в случае смартфона хватило 2 лет (есть у 2 из 7,25 млрд. жителей Земли).*

**ИНТЕРНЕТ.** Интернет-сообщества, объединяющие людей с одинаковыми проблемами со здоровьем (например, PatientsLikeMe).

**МОБИЛЬНЫЕ ТЕЛЕФОНЫ, СМАРТФОН** архивируют огромные объемы частной информации. Программы образовательные через СМС (туберкулез, малярия, ИППП)

**ЦИФРОВАЯ, МОБИЛЬНАЯ И ТЕЛЕМЕДИЦИНА**

## **Программа «Цифровая экономика»**

Для управления программой определены **пять базовых и три прикладных направления развития цифровой экономики в России до 2024 года**. К базовым направлениям отнесены нормативное регулирование, **кадры и образование**, формирование исследовательских компетенций и технических заделов, информационная инфраструктура и информационная безопасность. К **прикладным** - государственное управление, «умный город» и здравоохранение.

Дорожная карта» HealthNet. Основные направления реализации дорожной карты – это такие сегменты рынка, как **информационные технологии в медицине, медицинская генетика, биомедицина, спорт и здоровье, превентивная медицина, здоровое долголетие**. Приоритетный проект «Электронное здравоохранение».



# **Закон о телемедицине**

**Документ называется «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационно-телекоммуникационных технологий и введения электронных форм документов в сфере здравоохранения» и вступит в силу с 1 января 2018 года.**

**Закладывается серьезная основа для перехода к развитию Единой государственной информационной системы здравоохранения и электронного документооборота в сфере здравоохранения, а также для оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (ЕГИСЗ).**

# **НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ**

**Первое - переход к безбумажным технологиям передачи данных, создание новых способов ведения документации, баз данных о пациентах, доступа к этим данным.**

**Второе - внедрение телемедицины и применение информационных систем для лечения пациентов. Принятый недавно закон о телемедицине это и подразумевает: что будут действовать телемедицинские консультации, консилиумы и дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациентов.**

**Третье - это применение математических методов и методов искусственного интеллекта при обработке медицинских данных.**

## **ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА (ТИИ)**

**ПЕРВОЕ – ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ. УЖЕ СУЩЕСТВУЮТ АЛГОРИТМЫ АРАСНЕ И SOFA, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ БОЛЬШИЕ МАССИВЫ ДАННЫХ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗИРОВАТЬ ХОД ЗАБОЛЕВАНИЙ.**

**ВТОРАЯ ФУНКЦИЯ – ОЦИФРОВЫВАНИЕ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ СНИМКОВ, А ТЕХНОЛОГИЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ ПОЗВОЛЯЕТ ИХ ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ БЕЗ УЧАСТИЯ РАДИОЛОГОВ. Приложения ENLITIC, Veda Diagnostics, Slicer для анализа снимков рентгена, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.**

**ТРЕТЬЯ ФУНКЦИЯ – ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ С ПОМОЩЬЮ ТИИ: Watson (IBM) и medintel.kz**

# Приказ о биобанкинге

**Минздрав России разработал проект приказа «Об утверждении требований к организации и деятельности биобанков и правил хранения биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов».**

**Документ содержит требования к проектированию и организации помещений биобанка, предусмотрен мониторинг и контроль процесса хранения биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, организация должна иметь специальное программное обеспечение. Даны критерии выбора оборудования, заготовки, производства, обследования, хранения, транспортирования биологического материала.**

**3. Эпоха патерналистской медицины, когда доктор знает лучше, а пациент счастлив, что у него есть врач, закончилась.**

Майкл Спектр, *New Yorker*, 2013.

**Медицина, основанная на превосходстве врача.**

**Первым врачом в Древнем Египте считается верховный жрец Имхотеп.**

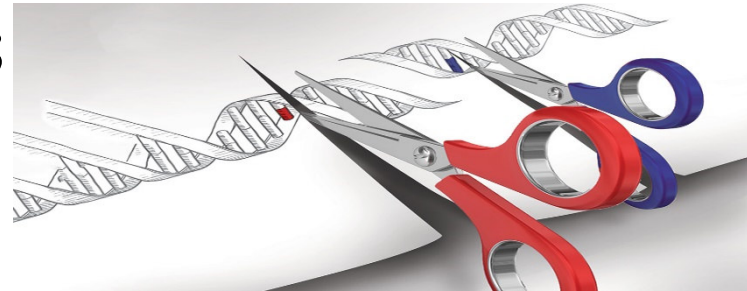
**Гиппократ был отцом не только медицины, но и медицинского патернализма: врачам следует скрывать «от больного многое», включая будущее или нынешнее состояние пациента.**

**Только в 16 и 17 веках появляются врачи (Джон Грегори, Томас Персиваль) признающие, что **у пациента может или должно быть право голоса при лечении.****

**Первое упоминание об **информированном согласии** появилось только в 1957 году.**

## **4. ТРИ ВАЖНЕЙШИХ ТЕХНОЛОГИИ НАЧАЛА ВТОРОГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ XXI ВЕКА:**

- 1. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ  
НАПРАВЛЕННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ;**
- 2. СОЗДАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМ  
РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА;**



- 3. ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УДЕШЕВЛЕНИЕ И  
РУТИННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНОМНЫХ  
СЕКВЕНАТОРОВ.**

**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**артисипативная – *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»**

**(Щербо С.Н., Медицинский алфавит. Современная лаборатория №4, 2015.)**

**НОВЫЙ НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ  
УКЛАД ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМИ  
ПРОЦЕССАМИ:**

**ГЕНОМНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ**

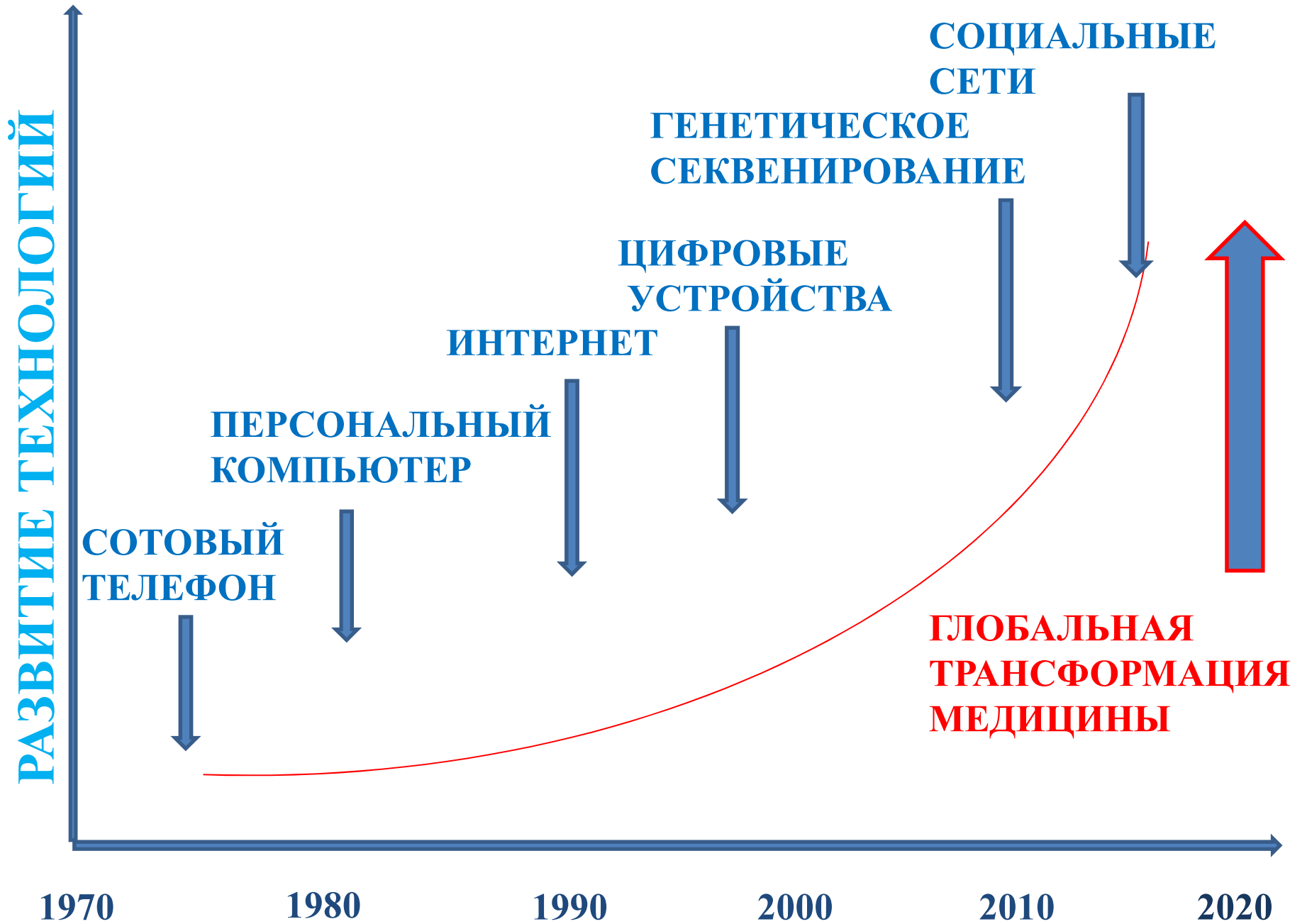
**КОММУНИКАТИВНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ**

**ИНФОРМАЦИОННАЯ РЕВОЛЮЦИЯ**

**БИОМЕДИЦИНСКАЯ      ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ  
РЕВОЛЮЦИЯ**

**И НАЧИНАЕТСЯ БИОИНФОРМАЦИОННАЯ  
РЕВОЛЮЦИЯ**



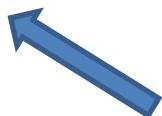


**МЕДИЦИНА 5П**



**БЕСПРОВОДНЫЕ  
СЕНСОРЫ**

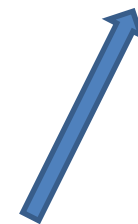
**ОМИКСные  
технологии и  
интегральное  
профилирование**



**СЛИЯНИЕ**

**ИНТЕРНЕТ**

**МОБИЛЬНЫЕ  
ТЕЛЕФОНЫ**



**СОЦИАЛЬНЫЕ  
СЕТИ**

**ТЕХНОЛОГИИ  
ВИЗУАЛЬНОГО  
АНАЛИЗА**

**ИНФОРМАЦИОННЫЕ  
И ОБЛАЧНЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ**



**СТАРАЯ МЕДИЦИНА**

# 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.



## **ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

- Коммуникационные технологии**
- Молекулярная медицина (ОМИКсная революция-геном, протеом и др.)**
- Биоинформационные технологии**
- Приход в лабораторную медицину специалистов с немедицинским естественнонаучным и техническим образованием (биологи, химики, математики, программисты)**
- и фармацевты (лекарственный мониторинг и подбор таргетных препаратов)**

## **Основные перспективные платформы медицины 5П**

**Генодиагностические технологии  
(амплификация и секвенирование нуклеиновых кислот);**

**Микробиочипы;**

**Масс-спектрометрия;**

**Микрофлюидные технологии;**

**Проточная цитометрия, жидкостная  
биопсия;**

**Анализ свободноциркулирующей  
внеклеточной ДНК;**

**Технологии мобильного здравоохранения.**



# **Предиктивно-Превентивная медицина**

# **ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ**

**ВЫЯВЛЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ  
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК (ЦОК,СТС)**

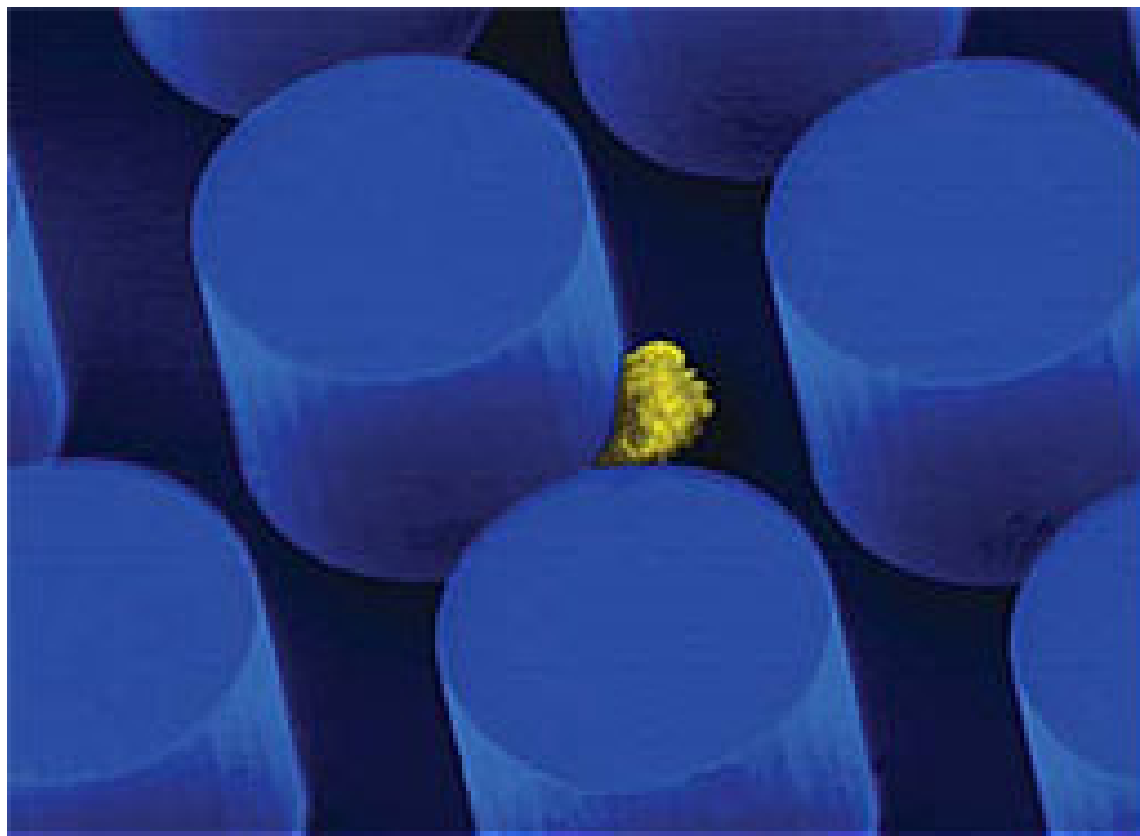
# СТС - МИКРОБИОЧИП

состоит из кремниевого чипа с присоединенными к нему колонками, камеры, и пневматического насоса. Колонки покрыты антителами к адгезивным молекулам эпителиальных клеток (EрСАМ, epithelial cell adhesion molecule) которые играют роль миниатюрных пробирок где смешиваются клетки и химические вещества. СТС-чип содержит **78 тыс. колонок**, выхватывающих раковые клетки. В отличие от обычных клеток почти все клетки карцином несут на поверхности EрСАМ.

Обнаруживает одну ЦОК крови даже среди миллиарда нормальных, в 100 раз превосходя по чувствительности наиболее распространенные методы идентификации аномальных клеток.



**Раковая клетка легких "прилипла" к микроколонке  
СТС-чипа, которая покрыта антителами.  
Размеры каждой колонки - 100 x 100 мкм**



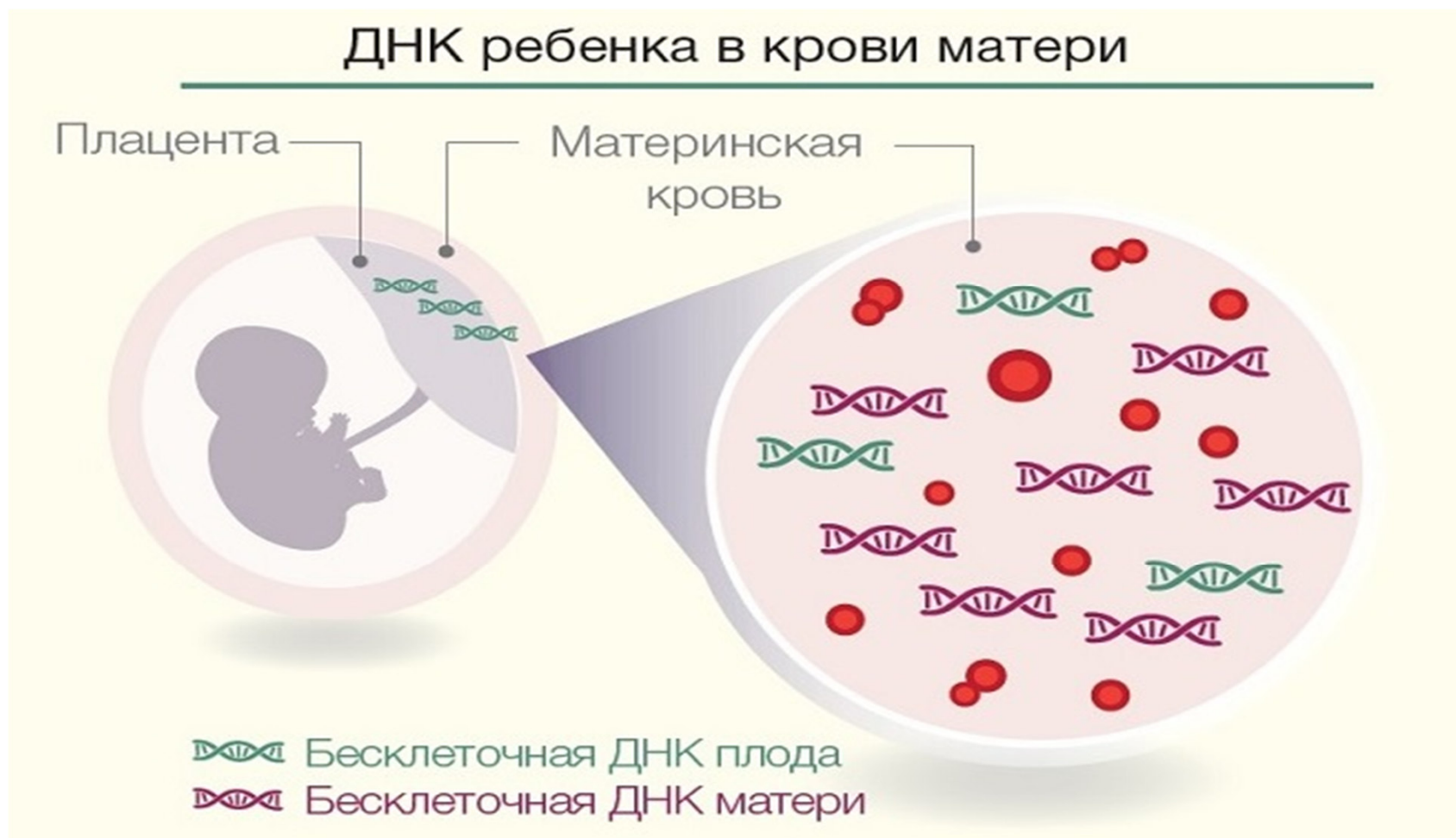
**ТЕХНОЛОГИИ АНАЛИЗА  
СВОБОДНОЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ  
ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК**

**ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ  
АНАЛИЗ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК ПРИ  
РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

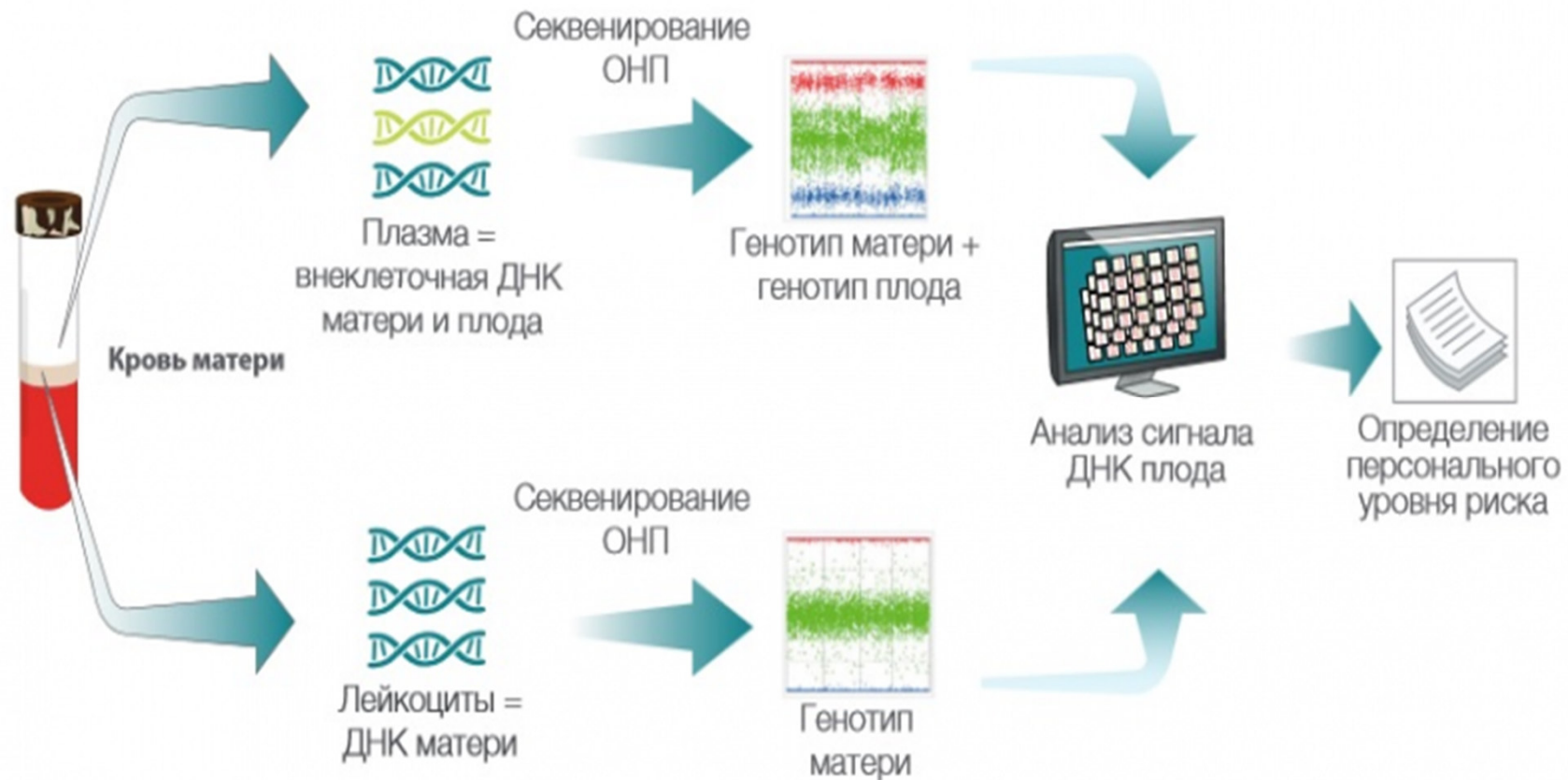
## Использование в ГТ циркулирующей в кровотоке матери внеклеточной ДНК плода (cell-free fetal DNA, cffDNA)

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.**



## **ПАРТИСИПАТИВНАЯ МЕДИЦИНА:**

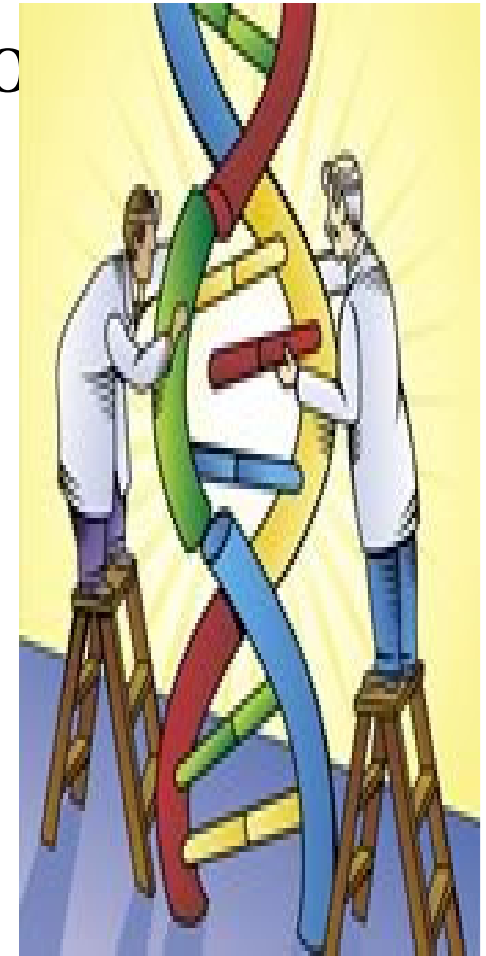
Примечательно, что издавна проблема отношения врача к больному рассматривалась в плане их сотрудничества и взаимопонимания. Так, **врач и писатель Абу-ль-Фарадж, живший в XIII веке,** сформулировал следующее обращение к заболевшему:

*«Нас трое — ты, болезнь и я; если ты будешь с болезнью, вас будет двое, я останусь один — вы меня одолеете; если ты будешь со мной, нас будет двое, болезнь останется одна — мы ее одолеем».*

Большое значение наравне с требованиями к личности врача, к его человеческим качествам (порядочности, честности, доброте), придавалось необходимости постоянного самоусовершенствования, ибо малоквалифицированный врач может нанести больному вред, что является грубым нарушением моральных норм врачевания.

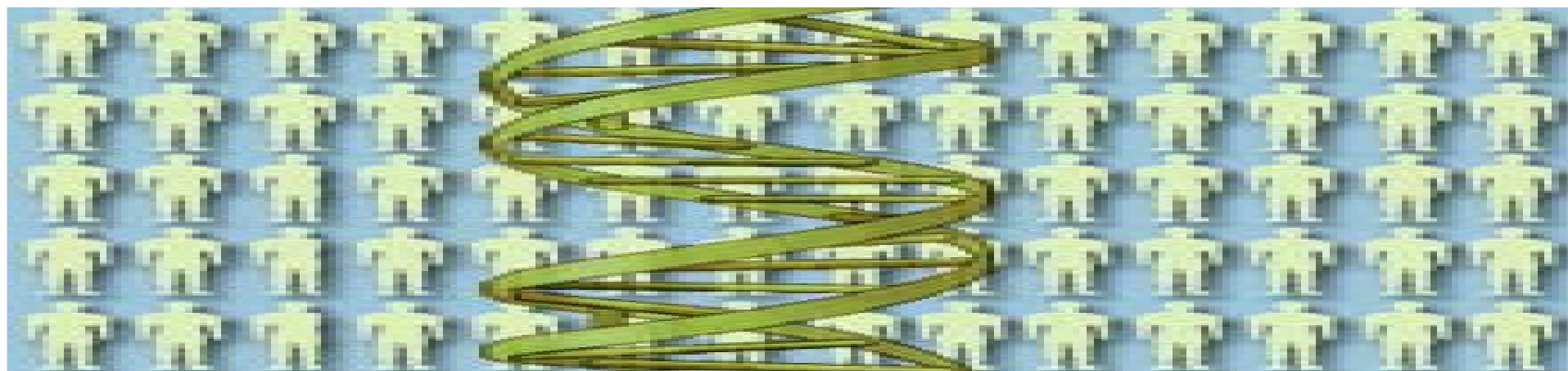
# **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА**

**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**



**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, некий 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%!**







**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.**

**Определение этнической принадлежности пациента – один из способов быстрой оценки вероятности развития у него определенного заболевания. Однако судить об этом можно, только проведя ДНК-тестирование.**

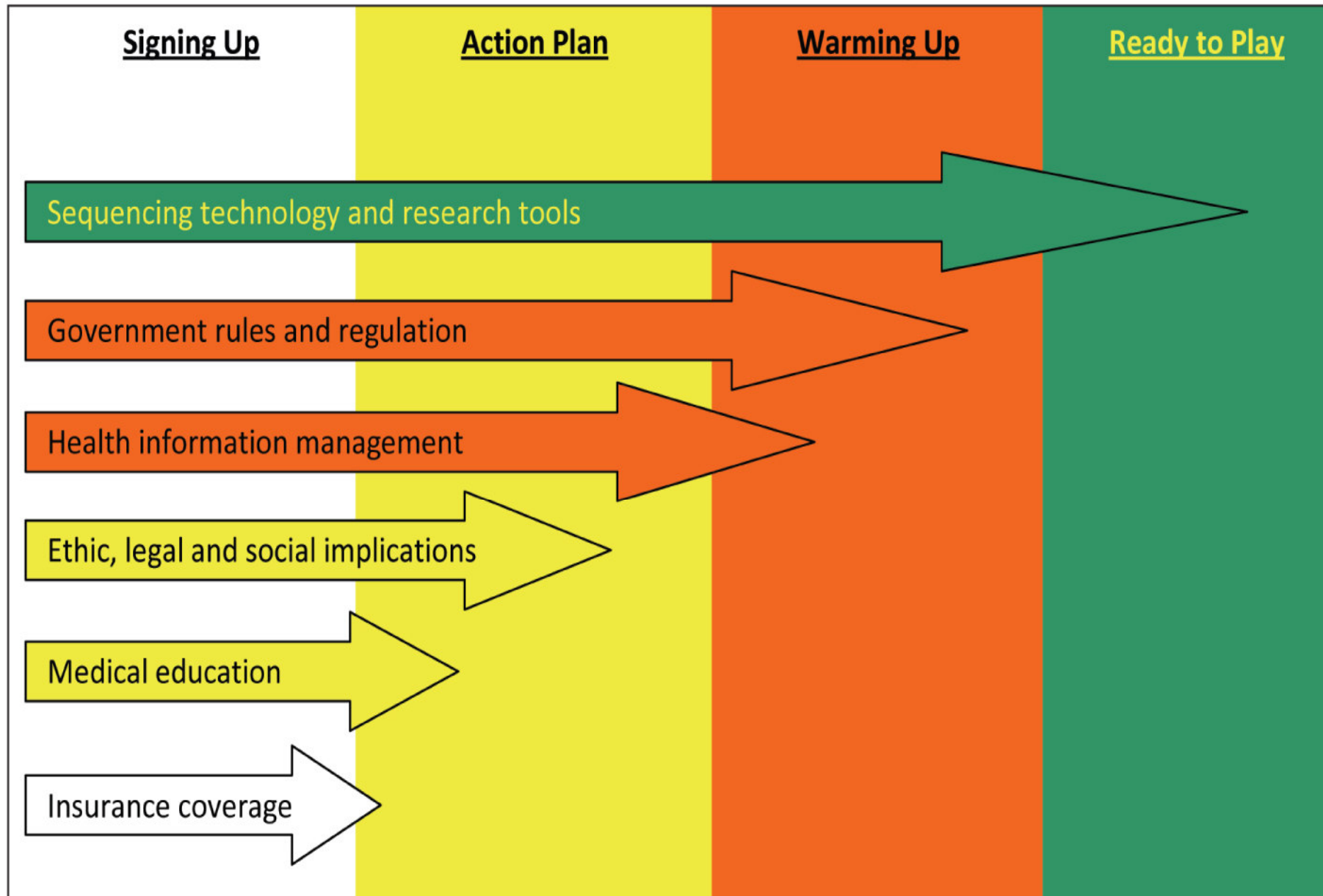


**РОССИЯ (2016 г.):**  
**НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ**  
**ЛАБОРАТОРНОЙ,**  
**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И**  
**ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ**  
**(НАЛПТМ.РФ, NALPTM.RU)**

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

*Джордж Черч. 2007 г.*

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.**

# МОНОГРАФИЯ «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА»

Вышел из том 1 «Биологические основы».

Подготовлен к печати том 2 «Лабораторные технологии».



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



# ПОИСК БИОМАРАКЕРОВ НА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Metabolomics (molecules)**

**Метабомика**

**Genomics (21,000 genes)**

**Геномика**

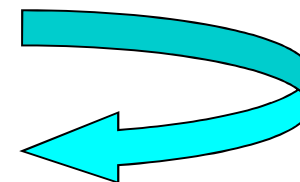
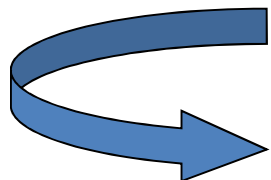
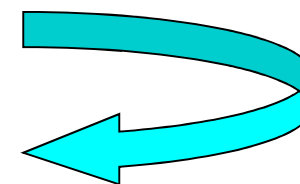
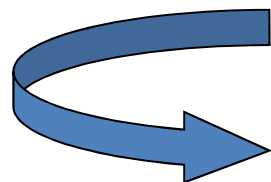
**Transcriptomics (RNA - 100,000 mRNA's)**

**Транскриптомика**

**микроРНК (2000)**

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

**Протеомика**



## **ТЕХНОЛОГИИ ПОЛОЖИВШИЕ НАЧАЛО ЭРЫ ОМИКСНОЙ БИОЛОГИИ**

**В 1986 г. Лерой Худ (Калифорнийский технологический институт) изобрел первый автоматический секвенатор ДНК**

**В 1989 г. Стив Фодор (компания Affimax) создал первый ДНК-чип (microarray).**

**В течение последующих лет омиксный инструментарий обогатился многопараллельными методами для определения концентрации и активности белков (протеомика), метаболитов (метабономика) регуляции экспрессии генов (транскриптомика) и др.**

**В науке более **70% заявок** на исследовательские гранты в США, Европе предполагают использование хотя бы одной ОМИКСной технологии.**

**Фармацевтические компании применяют омиксные технологии на всех этапах от токсикогеномики до мониторинга пациентов в клинических испытаниях (до 10 различных ОМИКСных тестов для каждого пациента в фазе II).**



# 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, таргетным секвенированием 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

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

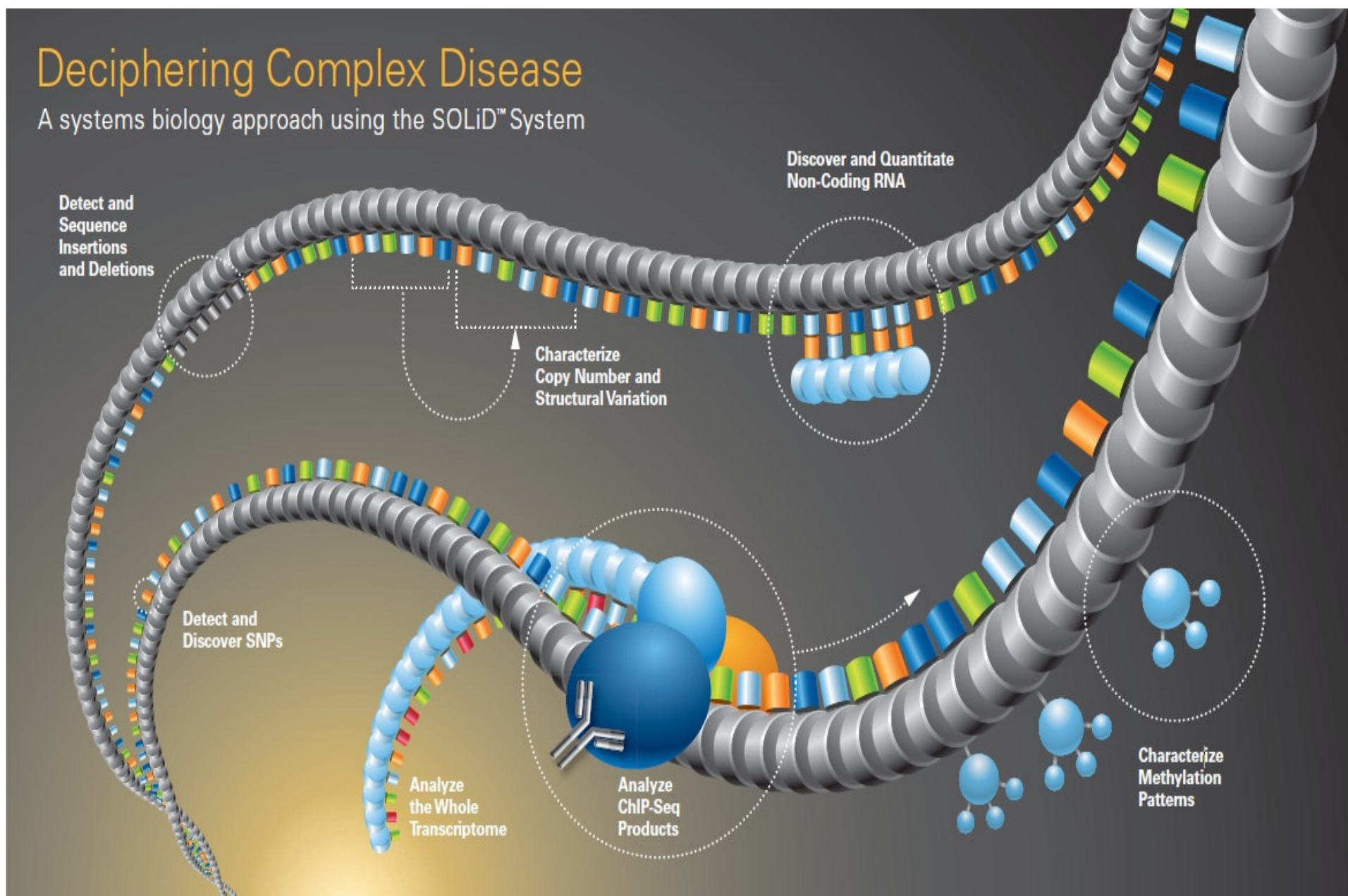
**Всего ГТ наследственной предрасположенности применяется для 213 заболеваний**

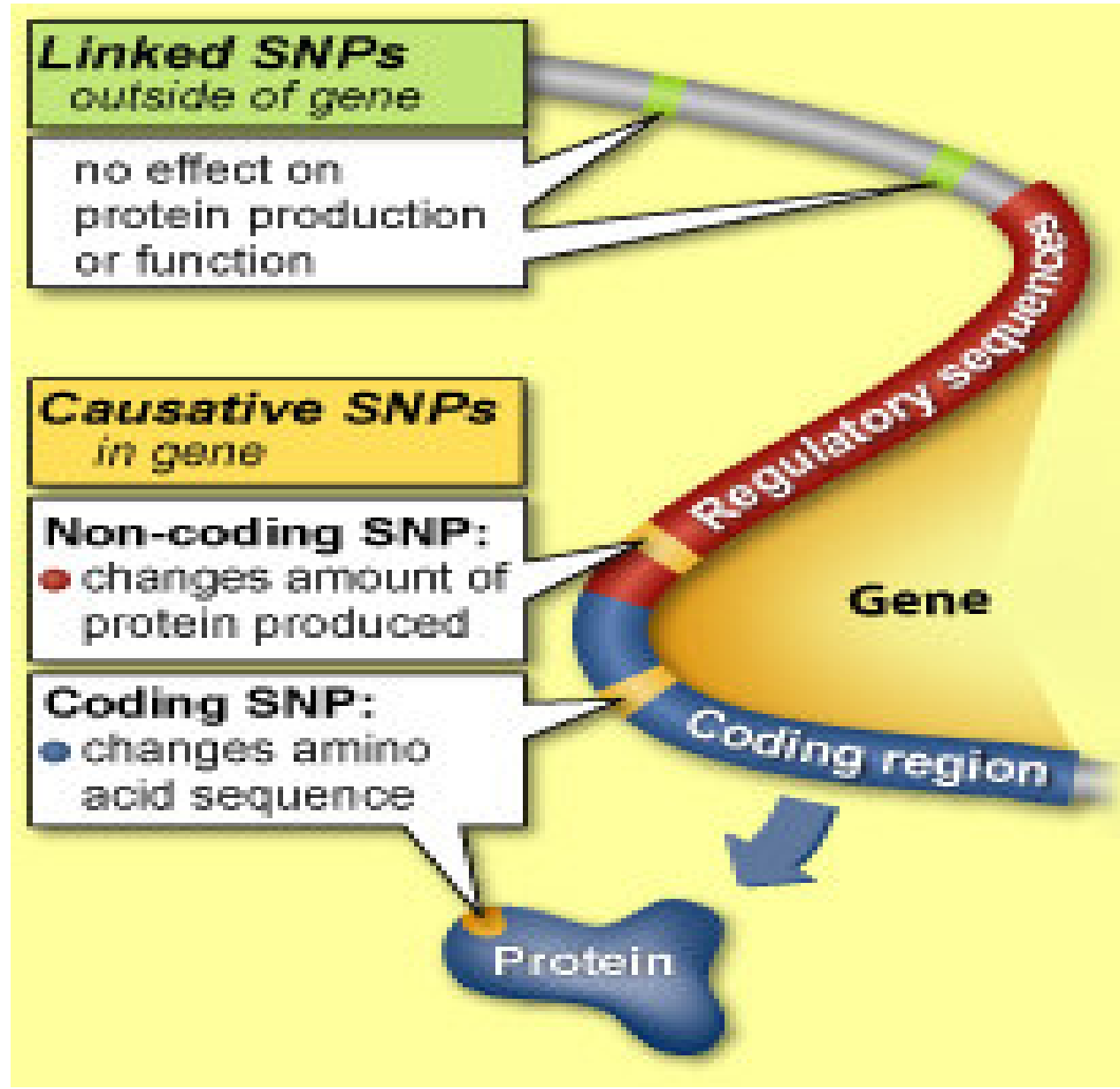
**Особенно часто оно проводится для таких заболеваний: рак толстого кишечника, диабет тип 2, глаукома, инфаркт миокарда, рак легких, рассеянный склероз, целиакия, рак молочной железы, ожирение, рак простаты, фибрилляция предсердий, диабет тип1, болезнь Крона, гемохроматоз, волчанка, дегенерация сетчатки,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

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ

## Deciphering Complex Disease

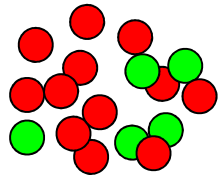
A systems biology approach using the SOLiD™ System





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

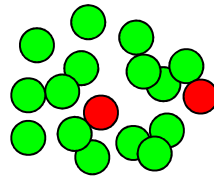
Группа больных



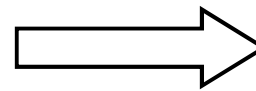
$P_{\text{больные}}$

>>

Контроль (здоровые)



$P_{\text{контроль}}$



● - генотип, указывающий на предрасположенность к заболеванию.

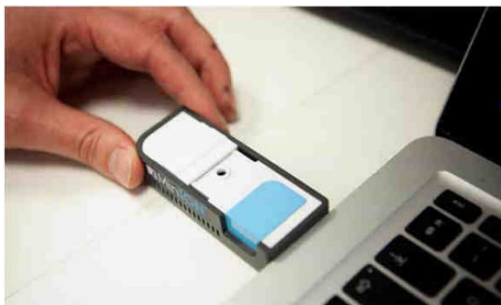
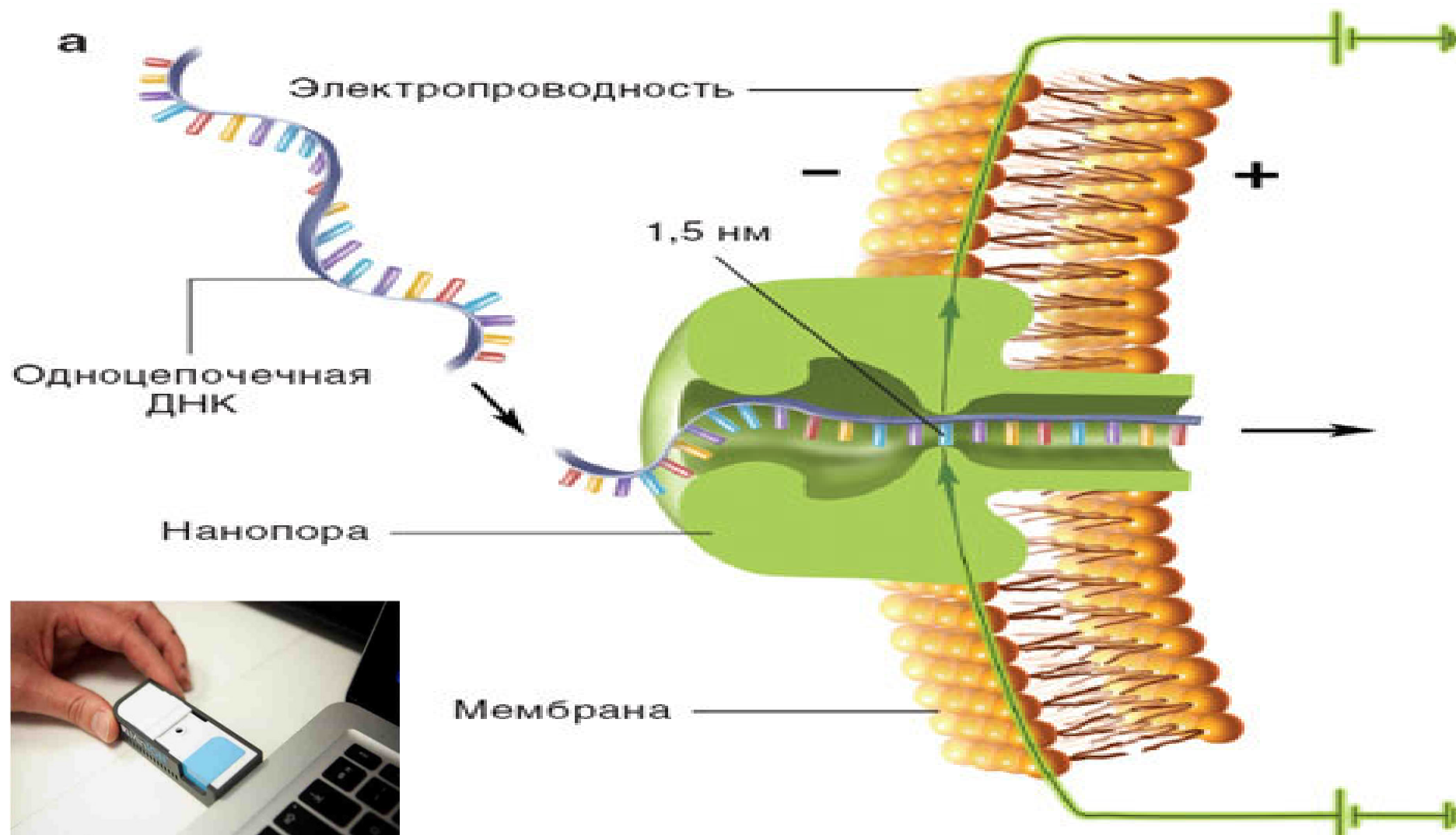
**OR** – количественная мера предрасположенности (**O**dd **R**atio), показывает во сколько раз повышена вероятность заболеть для носителя «плохого» генотипа

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

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

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

# СИКВЕНС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОПОР





**MinION sequencer from Oxford  
Nanopore Technologies**





# MinION

Вес 78 г

Мощность 1 Вт

Размеры 105x23x33 мм

Количество нанопор до 512

Стоимость ячейки от 500 до 900\$

Производительность 10...20 Гигабаз за 48 ч.

# РАЗДЕЛ ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СЕКВЕНИРОВАНИЯ

**ILLUMINA**

**Флуоресцентное  
секвенирование**

**Полногеномное  
секвенирование**

**(WGS), секвенирование  
геномов de novo,  
теория эволюции,  
происхождение человека.**

**ThermoFisher  
Scientific**

**Полупроводниковое  
секвенирование**

**Таргетное  
секвенирование**

**WGS бактерий и вирусов,  
медицинская, фармако и  
этногенетика**

**Oxford NANOPORE**

**Нанопоровое секвенирование**

**Генодиагностика инфекционных болезней, WGS (CNV)**

## **ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА ФЕВРАЛЬ 2018**

**В статье, опубликованной в *Nature Biotechnology*, также описан поставленный с помощью MinION рекорд по самому длинному прочтению молекулы ДНК клеточной линии человека GM12878. В итоге получили 91,2 гигабайт данных, что соответствует 30-кратному покрытию генома. Длина более половины прочтенных фрагментов ДНК составила 100 тысяч п. о. и более. Дополнительно исследователи показали, что с оптимизированным протоколом возможно определение последовательности ДНК **до 882 тысяч п. о.** Фактически, максимальная длина прочтения определяется только качеством выделения ДНК. После сравнения с референсным геномом линии GM12878, который был прочтен традиционными методами много раз, оказалось, что полученная последовательность покрывает 85,8%, а точность сборки приближается к 100%.**

## **ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА ФЕВРАЛЬ 2018**

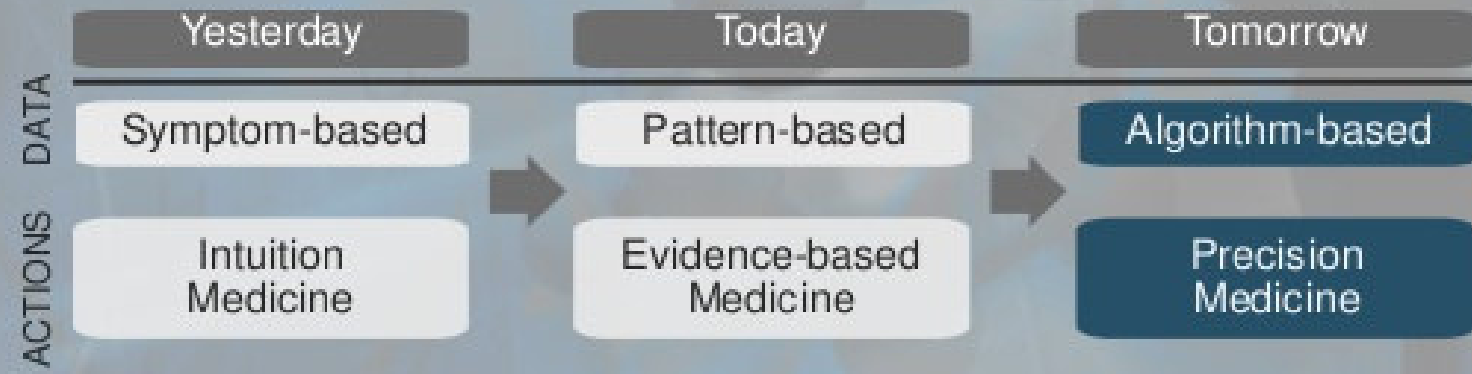
**Прочтение таких длинных фрагментов ДНК в ходе секвенирования позволило заполнить пробелы в последовательности человеческого генома и упростить анализ многих его участков. Локус главного комплекса гистосовместимости (HLA) имеет сложную структуру и множество повторов, поэтому его последовательность очень сложно определять. В данном случае все гены попали в одну непрерывную прочтенную последовательность, что избавило от необходимости собирать ее из кусочков. Технология распознает эпигенетические метки (метилирование ДНК), что с другими технологиями было невозможно. Секвенирование генома человека является своеобразной контрольной точкой в определении производительности технологии: дальнейшее упрощение и удешевление не только определения последовательности ДНК, но и ее анализа.**

# ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА

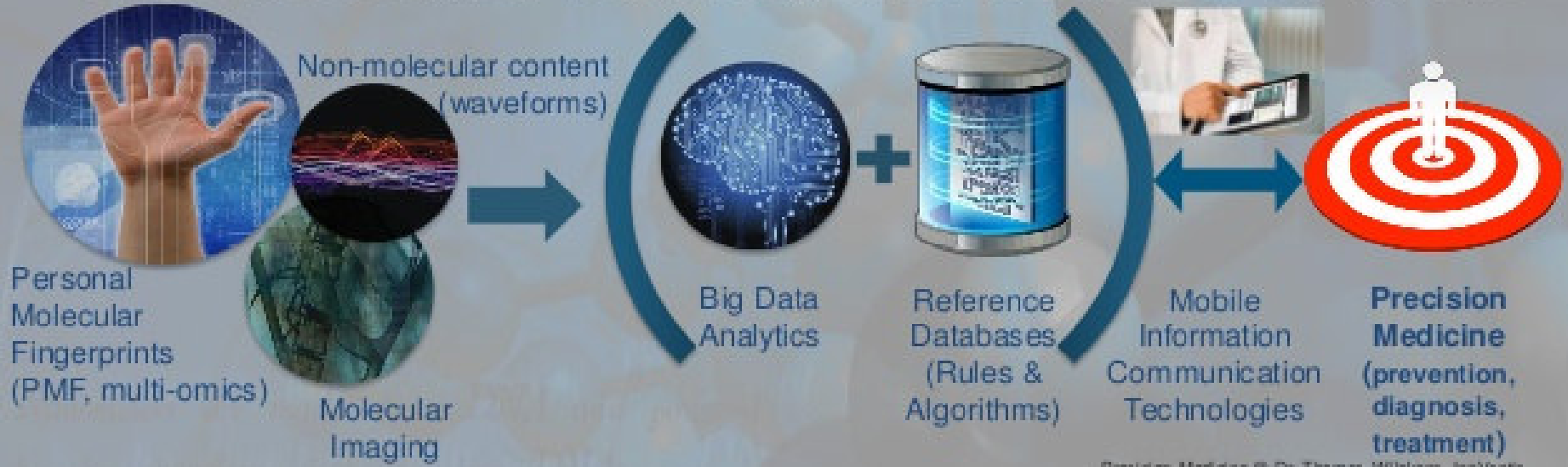




# Precision Medicine - Paradigm Shift



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



**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.**



## **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 ДЛЯ ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА В ТЕЧЕНИЕ 14 МЕСЯЦЕВ И ВЫЯВЛЯЕТ ИЗМЕНЯЮЩИЕСЯ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И МЕДИЦИНСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФЕНОТИПЫ.**

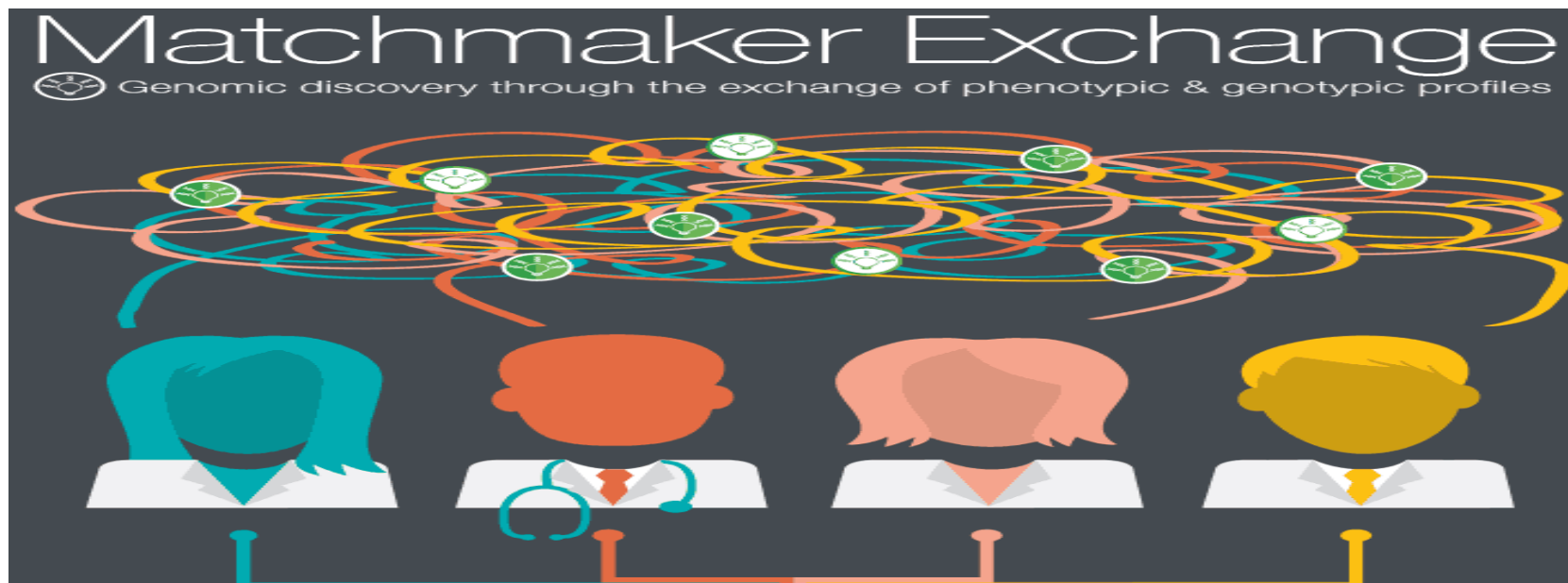
**Геномные и экспрессионные данные самого высокого разрешения, показали значительные динамические изменения в различных молекулярных компонентах и биологических путях в условиях нормы и болезни.**

**ИНТЕГРАЛЬНОЕ  
ОМИКСНОЕ  
ПРОФИЛИРОВАНИЕ НЕ  
МЫСЛИМО БЕЗ**

***биоинформатики!***

**Которая и предлагает  
*профессиональной*  
(в том числе – *медицинской*) аудитории**

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.**

**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.**

**ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА.**

**МОБИЛЬНОЕ И ЦИФРОВОЕ**

**ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**

•

# **Мобильное здравоохранение**

**Мобильное здравоохранение (mHealth), активно используемое в прецизионной и персонализированной медицине, и в целом медицине объединяет два параллельно развивающихся направления, которые в то же время оказывают значительное влияние друг на друга.**

**Первое – технологии для лечения и ухода за больными.**

**Второе – устройства для контроля здоровья человека.**

# **МОБИЛЬНАЯ МЕДИЦИНА mHealth**

**НОСИМЫЕ УСТРОЙСТВА, ПОДКЛЮЧЕННЫЕ К ПЛАТФОРМАМ ПОЗВОЛЯТ ОБЕСПЕЧИТЬ ФАКТИЧЕСКИ НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ (7/24), В ЧАСТНОСТИ ОБНАРУЖИВАТЬ РАННИЕ ПРИЗНАКИ ПРОБЛЕМ СО ЗДОРОВЬЕМ.**

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

# **ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ МОБИЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

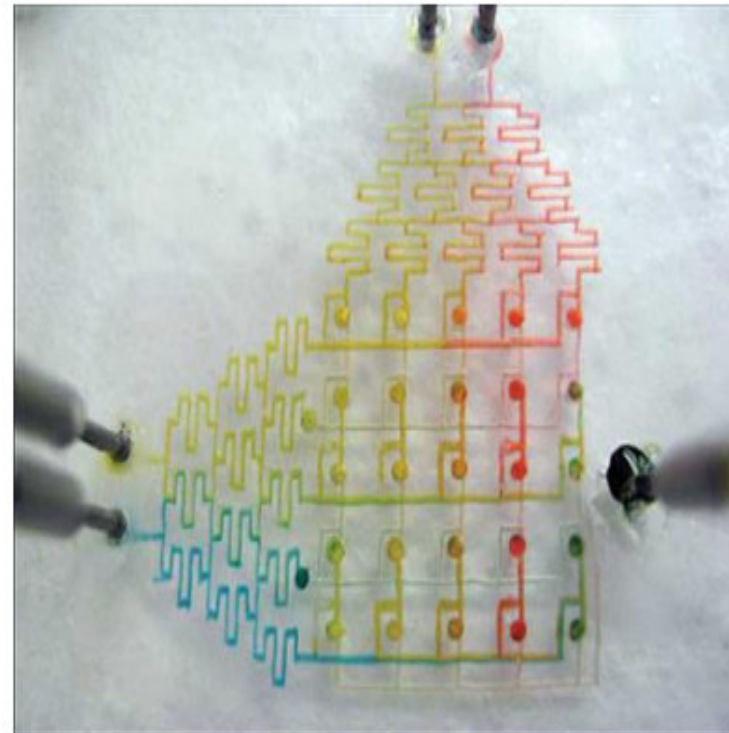
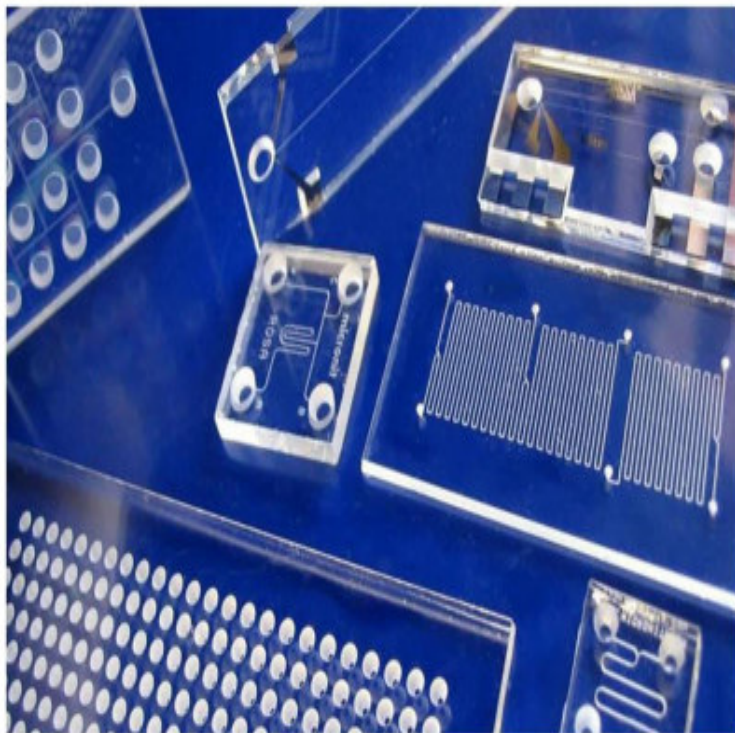
- **Мобильные устройства мониторинга сахарного диабета.**
- **Применение мобильных телефонов в иммуноанализе.**
- **Микроскопия в диагностике онкологических заболеваний.**
- **Аmplификационные технологии мобильного здравоохранения.**
- **Диагностика инфекционных и паразитарных заболеваний.**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА.  
Т.2. Лабораторные технологии.**

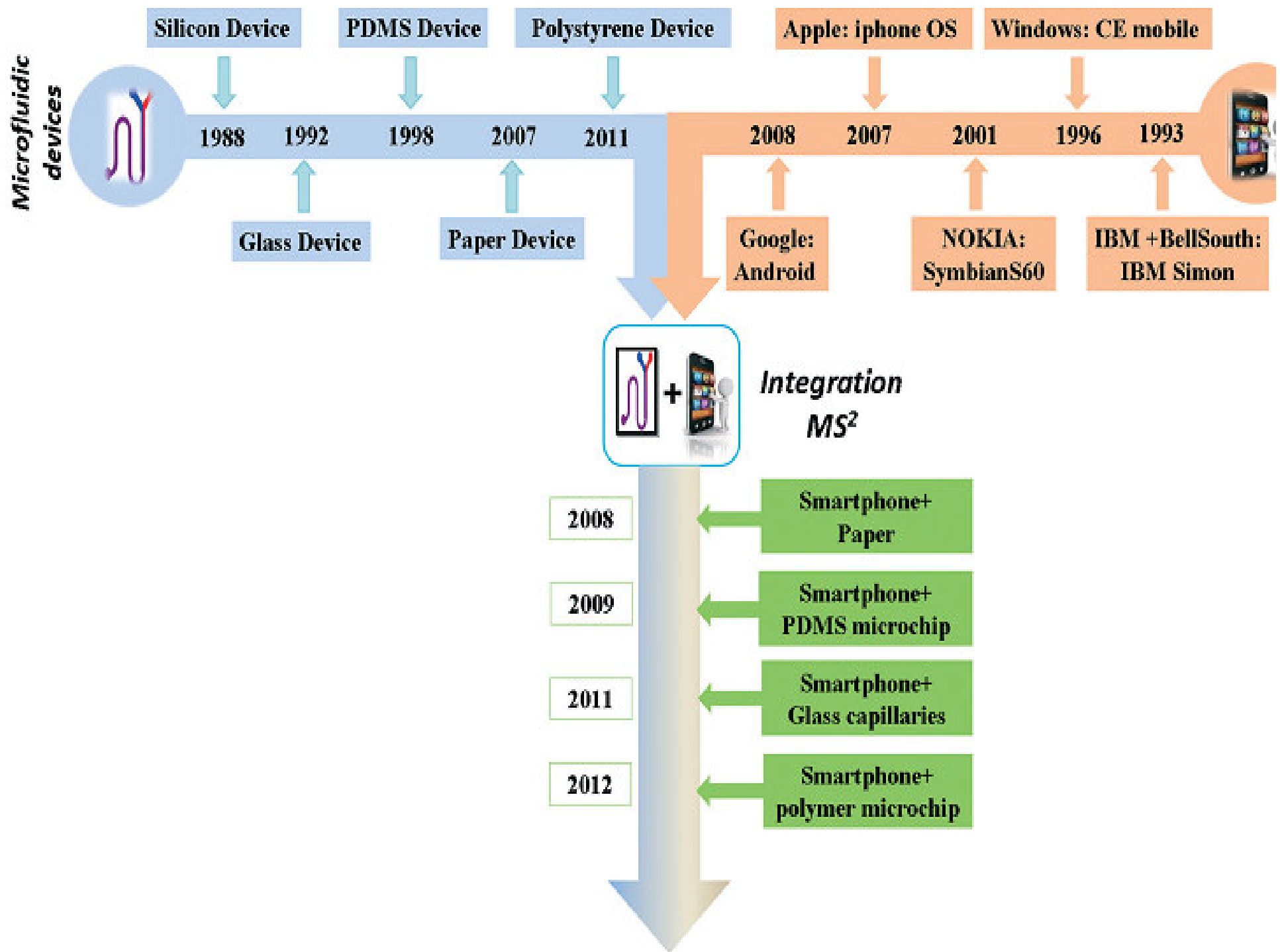


## Микрофлюидные системы для проведения мультиплексного анализа

Системы микроканалов и резервуаров с управляемым движением потоков для проведения многостадийного анализа



Миниатюризация позволяет локализовать на малой площади большое число участков с реагентами разной специфичности для проведения мультиплексного анализа



# Платформы MS<sup>2</sup>

Преимущества рассматриваемых приборов состоят в высокой скорости выполнения теста, низкой цене, мобильности и простоте в использовании, возможности применения в домашних условиях и небольших лабораториях.

Сначала микрофлюидные приборы производили из силикона (1988 г.), стекла (1992 г.), затем и из термопластика и чиповой бумаги (2007 г.). Указанные материалы в созданных микроканальцах под действием капиллярных сил обеспечивают движение растворов, реагентов и анализируемых образцов.

## СОЗДАНЫ:

2008 г. - интегрированы смартфон с бумажным микрофлюидным чипом для измерения концентрации глюкозы и белков;

2009 г. - дешевая портативная иммуноферментная система на основе ПДМС микрофлюидомики и смартфона;

2015 г. - портативный количественный микрофлюидный прибор для биохимического анализа.

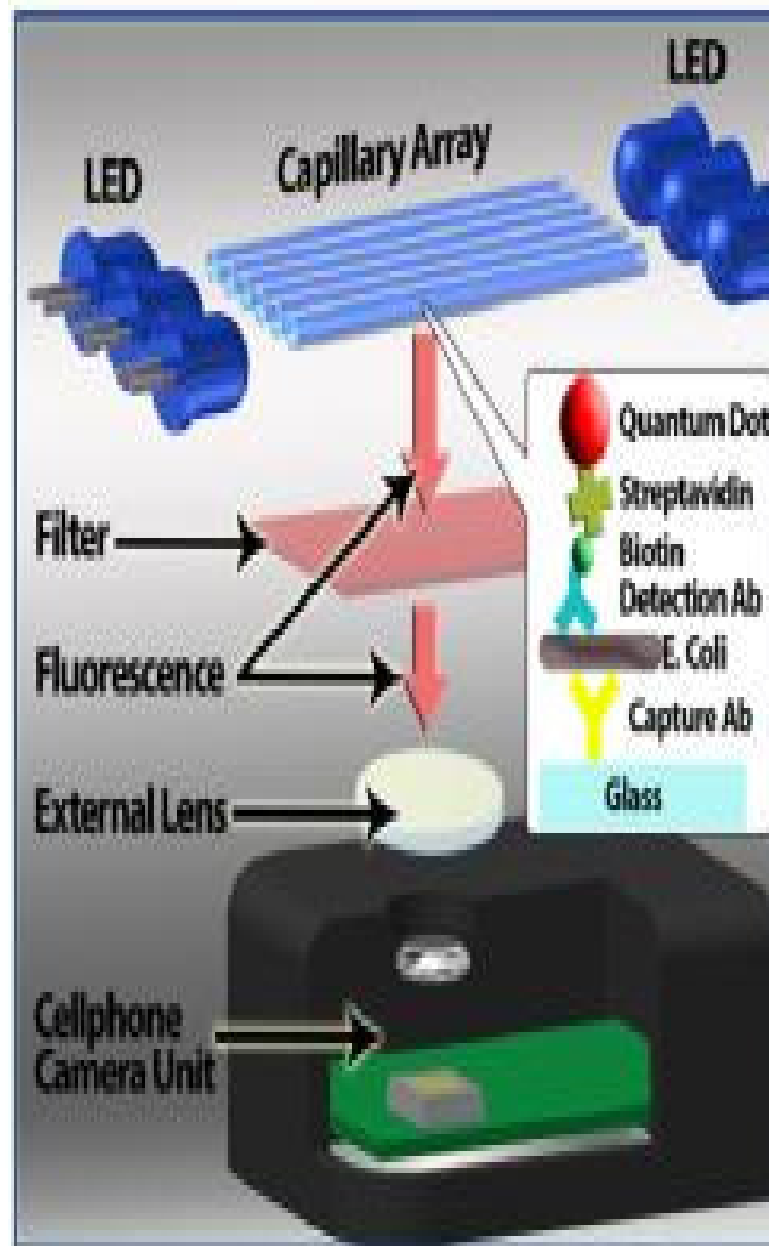
## **Применение мобильных телефонов в иммуноанализе.**

- **На основе смартфона создана мини ИФА лаборатория для одновременного определения антител к вирусу ВИЧ, трепонема-специфических для диагностики сифилиса и нетрепонемных для выявления активной инфекции**
- **Создан быстрый тест, основанный на ИХА, который опробован для диагностики малярии, туберкулеза и ВИЧ для смартфона на базе платформы Android и iPhone.**
- **Разработан полуколичественный скрининговый метод определения тиреоидстимулирующего гормона с использованием бокового ИХА**

(a)



(b)



## **Мобильные устройства мониторинга сахарного диабета**

**Созданный клейкий накожный пластырь определяет и даже регулирует уровень глюкозы в крови, так как была обнаружена корреляция между уровнями глюкозы крови и пота. Пластырь включает в себя датчики, регистрирующие концентрацию глюкозы в поту, и систему микроигл, которые впрыскивают ЛС метформин при высоких ее уровнях.**

**Компания Google совместно с фармацевтическим концерном Novartis в 2014 г. анонсировала выпуск контактных линз со встроенным глюкометром. Линза со встроенным сенсором (выглядит как блески, а антенна тоньше человеческого волоса) постоянно измеряют уровень глюкозы в слезной жидкости пациента и раз в секунду передают информацию на смартфон или планшет. Беспроводной чип и миниатюрный датчик встроены между двумя слоями мягкого материала обычных контактных линз. Предполагается вставить в конструкцию еще и миниатюрные светодиодные лампочки, которые будут загораться, когда концентрация глюкозы достигнет определенного значения.**

## **Амплификационные технологии мобильного здравоохранения.**

**ПЦР и ПДМС чип для диагностики саркомы Капоши и изотермальной амплификации (LAMP) на полимерном чипе для детекции E. coli, а авторам другой работы удалось количественно определить данный патоген за 15 мин. по флуоресцентному сигналу в микроскопе на смартфоне.**

**Разработана платформа для проведения изотермальной реакции амплификации (LAMP). Время необходимое для детекции E. coli всего 8,6 мин. при чувствительности 13 копий патогена в реакции.**

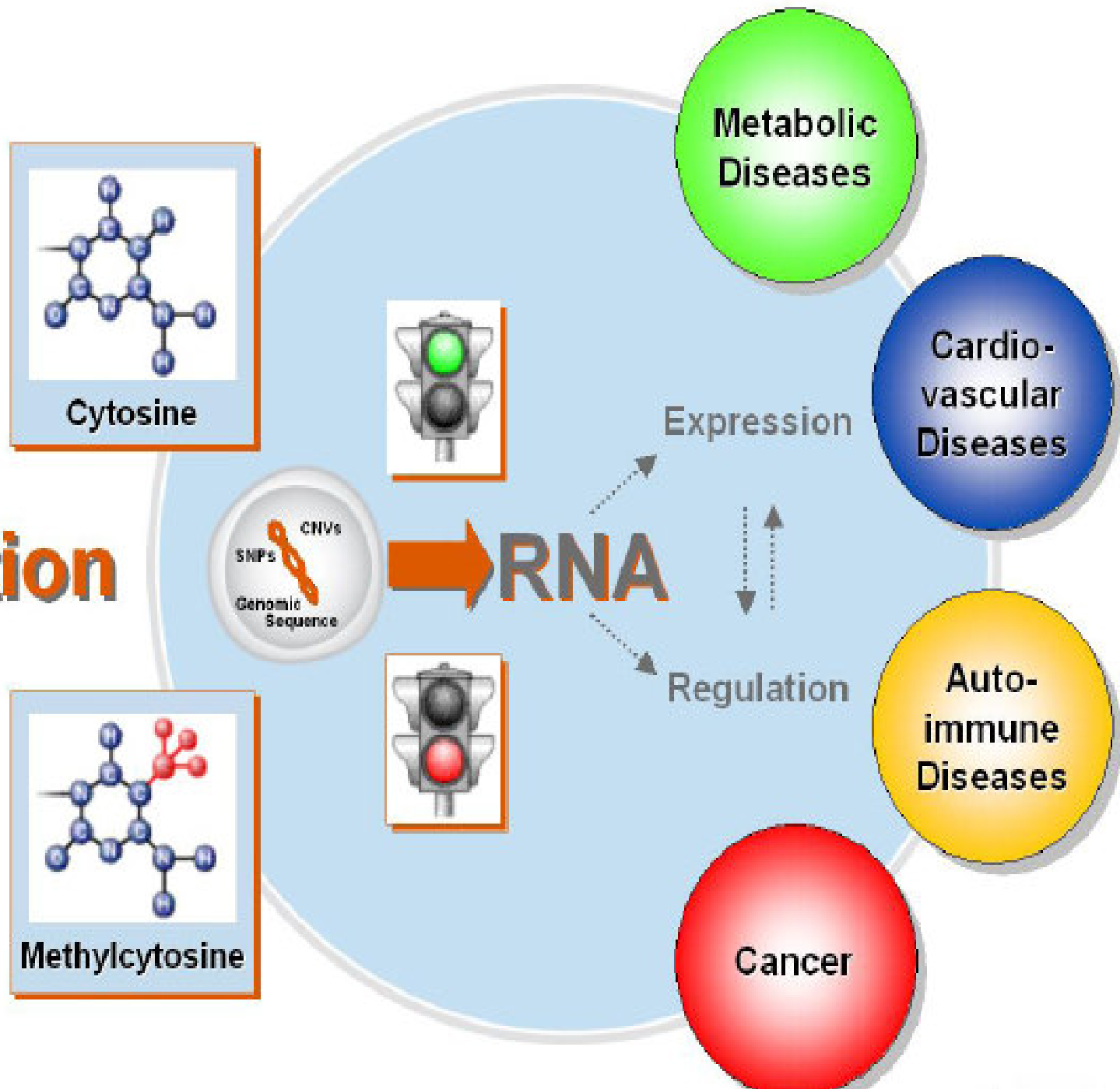
# ЭПИГЕНЕТИКА

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

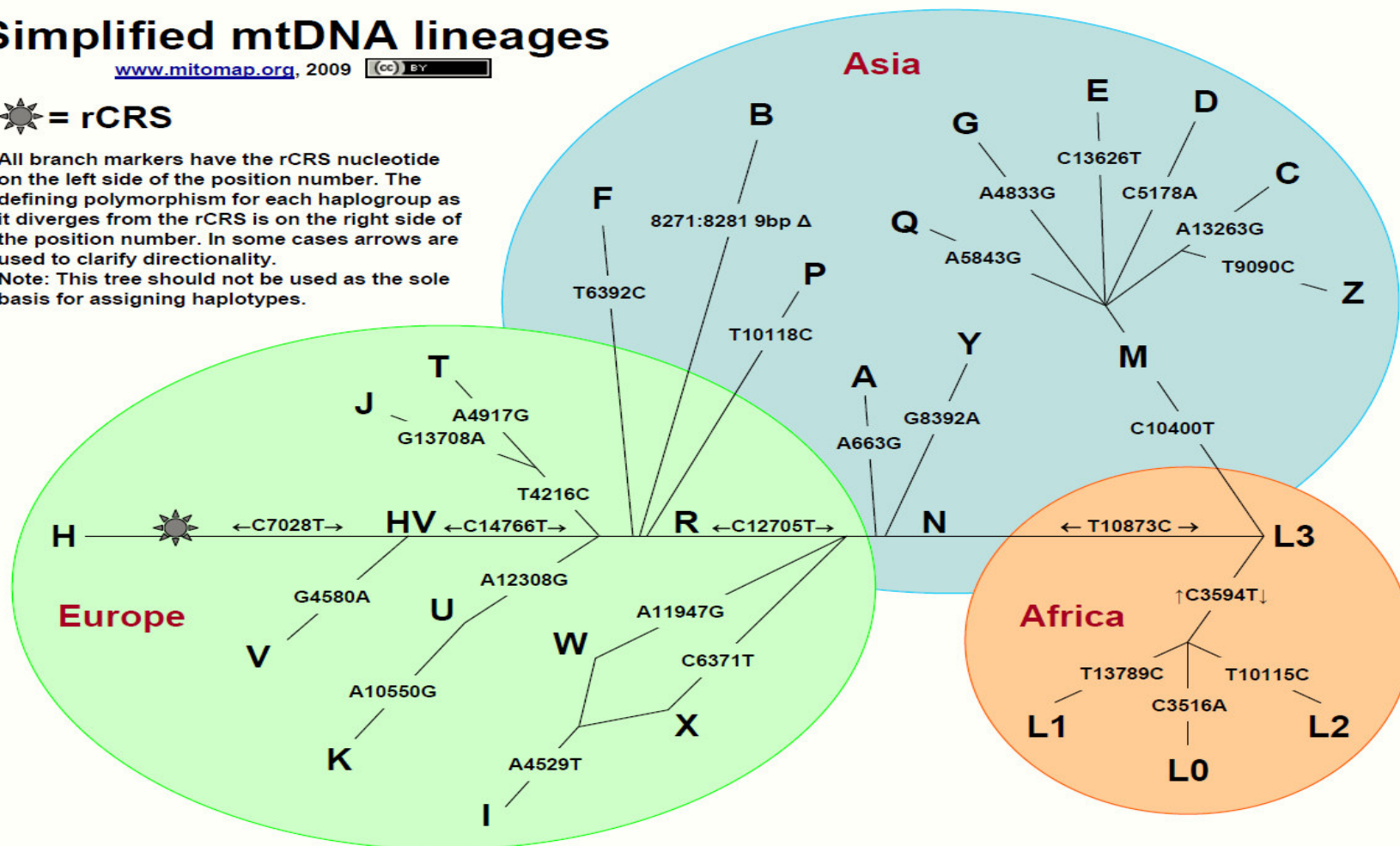
## Simplified mtDNA lineages

[www.mitomap.org](http://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**

<b>Гаплогруппа</b>	<b>Пониженная вероятность</b>
<b>J, Uk</b>	<b>болезни Паркинсона</b>
<b>U, T</b>	<b>болезни Альцгеймера</b>
<b>T</b>	<b>рака молочной железы</b>
<b>H</b>	<b>возрастной дегенерации сетчатки</b>
<b>H</b>	<b>сепсиса</b>
<b>N9a</b>	<b>диабета, метаболического синдрома и инфаркта миокарда у азиатов</b>

## Cancer

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

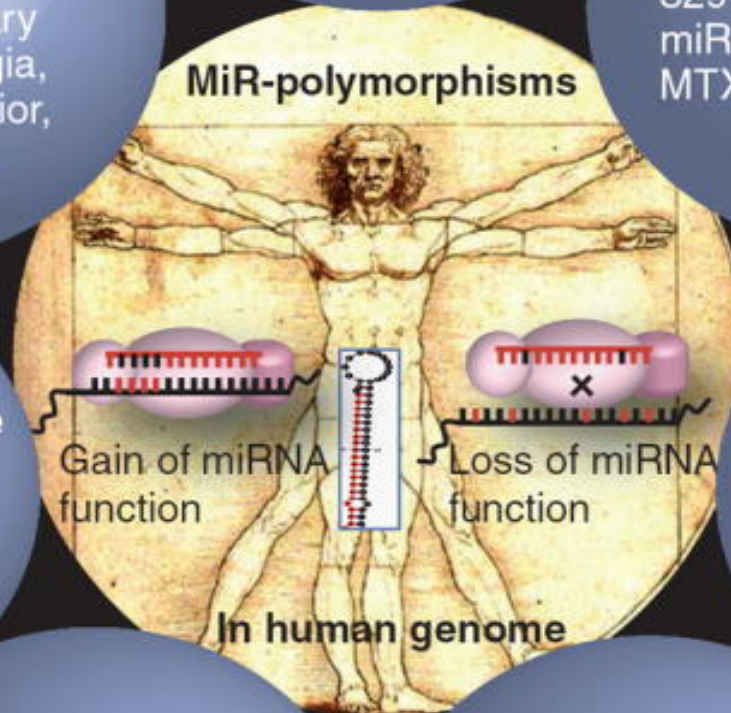
## Neurological disorders

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

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

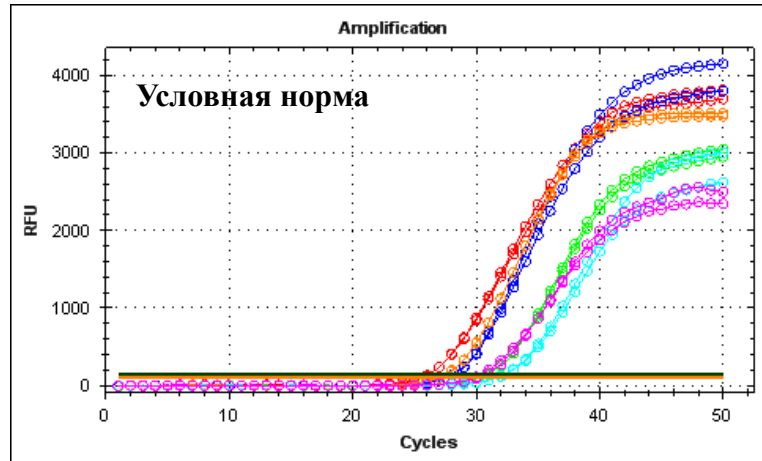
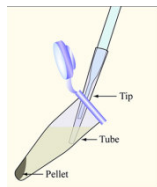
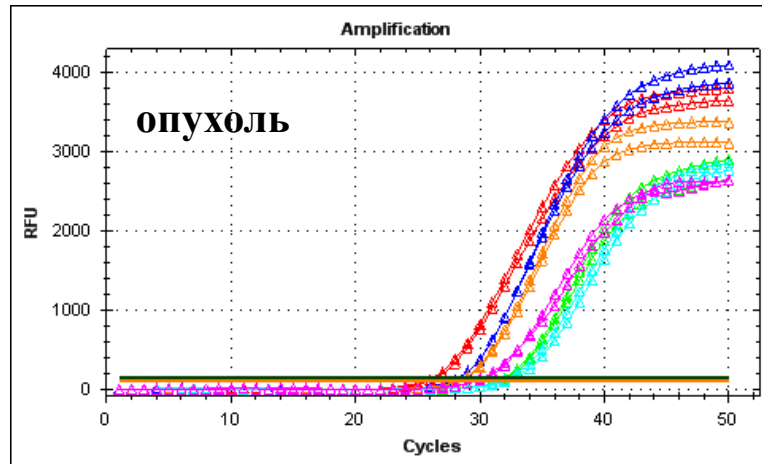
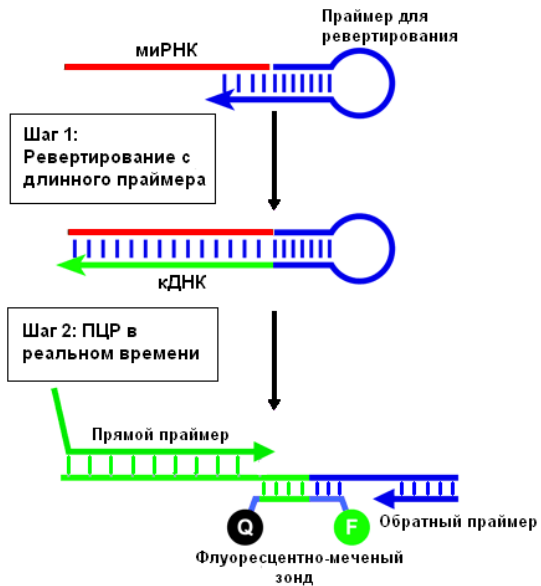


Схема детекции микроРНК с помощью обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени



# 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.**



# 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.**

**КАКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ  
СПЕЦИАЛЬНОСТИ БУДУТ  
ПЕРСПЕКТИВНЫМИ ДЛЯ  
ВРАЧЕЙ XXI века?**

**И В ТОМ ЧИСЛЕ**

**(хочется верить, что главным образом)**

**ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ**

**ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Современных научно-технологический уклад связан с возникновением новых профессий и человек в течении жизни может сменить несколько профессий.**

**По прогнозам специалистов Сколково в начале нынешнего века в медицине могут возникнуть следующие профессии до 2020 года:**

**Клинический биоинформатик** – в случае нестандартного течения заболевания строит компьютерную модель биохимических процессов, чтобы понять причину нарушений на клеточном и субклеточном уровнях. Сбор информации медицинской, генетической, биологической для подбора средств лечения отдельных пациентов. Профессия существует в западных странах уже не один год (так в клинике Мейо такие специалисты есть в каждом медицинском отделении).

**Генетический консультант** – проводит первичный и плановый анализ в диагностических центрах, обрабатывает диагностические данные и дает рекомендации по дальнейшему лечению. (23andMe, Геноаналитика, Атлас и др.).

# Новые медицинские профессии

до 2020 года:

**ИТ медик** – специалист с хорошим знанием информационных технологий, создание и управление базой физиологических знаний, программного обеспечения для лечебного и диагностического оборудования. Управление Big Date.

**Сетевой врач** – высококвалифицированный диагност, владеющий информацией, коммуникационными технологиями и способный ставить диагноз в он-лайн-режиме: массовая диспансеризация, обслуживание в центрах, обработка данных персональных диагностических устройств и порталов здоровья.

**Молекулярный диетолог** – специалист разрабатывающий индивидуальные схемы питания, основанные на данные о молекулярном составе пищевых продуктов с учетом результатов генетического анализа пациента.

## После 2020 года:

Эксперт персонализированной медицины – проводит анализ генетической карты пациента, разрабатывает индивидуальные программы его сопровождения (диагностика, профилактика, лечение), прогноз предрасположенности к заболеваниям и подготовка персональной системы страхования.

ИТ генетик – специалист который занимается генотерапией. В 2014 г. в Великобритании у 6 пациентов больных хорондермией (наследственное заболевание, ведущее к слепоте) отмечено улучшение зрения после проведения генотерапии. Система CRISPR.

Оператор медицинских роботов – специалист по программированию диагностических, лечебных и хирургических роботов (типа Da Vinci, в 2013г. работало 2000 хирургических роботов). Биомедицинский инженер: не только приборы, но и, например программирование кардиостимулятора.

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

