

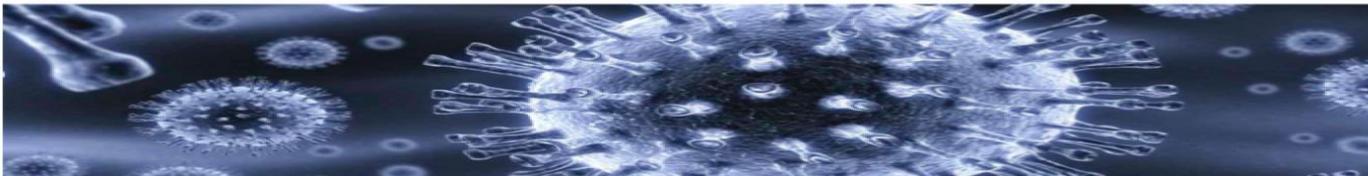
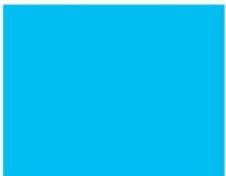
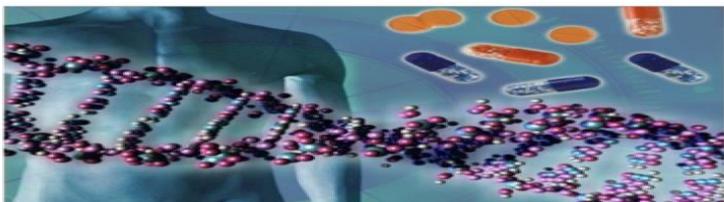
Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова

Кафедра клинической лабораторной диагностики ФДПО

Щербо Сергей Николаевич

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА КАК ОСНОВА

РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНЫ 5П





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





**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)**

П Р И К А З

24 апреля 2018 г.

№ 186

Москва

**Об утверждении
Концепции предиктивной, превентивной
и персонализированной медицины**

П р и к а з ы в а ю:

Утвердить прилагаемую Концепцию предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

Министр

В.И. Скворцова

Цель Концепции

Целью Концепции является обеспечение доступности персонализированной медицинской помощи с целью досимптоматического прогнозирования развития заболеваний и их профилактики, повышения эффективности традиционных методов лечения путем персонализации их применения, а также применения в практическом здравоохранении индивидуально производимых продуктов (препаратов) для лечения. Достижение целей осуществляется решением задач:

-определение индивидуального риска развития неинфекционных заболеваний на основе идентификации молекулярно-генетических маркеров и иных биомаркеров и профилактика таких заболеваний;

-выявление и коррекция моногенных наследственных заболеваний;

-персонализация медикаментозной терапии и применение индивидуально изготавливаемых персонализированных продуктов лечения.

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.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ





Гален К.



Мудров М.Я.



Пирогов Н.И.



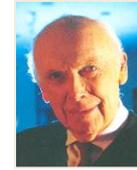
Боткин С.П.



Флоринский В.М.



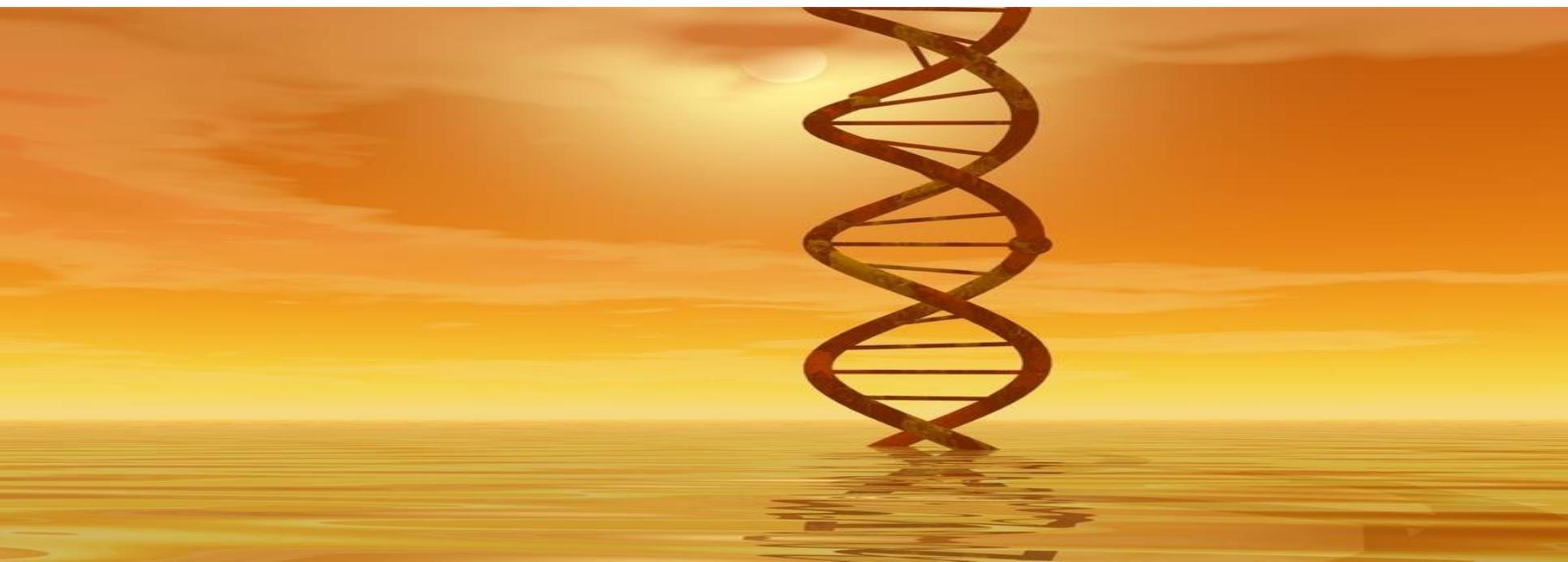
Ослер У.



Уотсон Д.



Вентер Крейг



Российские врачи – персонализированная медицина



1820-ые годы

«Будущее принадлежит медицине профилактической»

«Я вам скажу кратко и ясно: врачевание состоит в лечении самого больного. Вот вам и вся тайна моего искусства ...»

М.Я. Мудров



«Болезнь легче предупредить, чем лечить»

Н.И. Пирогов

ВТОРОЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ 1953-2000 гг.

1953 год Ф. Крик и Дж. Уотсон, опираясь на результаты опытов генетиков и биохимиков и на данные рентгеноструктурного анализа, создали структурную модель ДНК в форме двойной спирали. В 1962 году им совместно с М. Х. Ф. Уилкинсом присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.



АКАДЕМИКИ АН СССР

А.А. БАЕВ



А.Д. МИРЗАБЕКОВ



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**



Science

16 February 2001

Vol. 291 No. 2507
Pages 3147-3434 \$9

THE HUMAN GENOME



 AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE

16 February 2001

nature

www.nature.com

the human genome

Nuclear fission
Five-dimensional
energy landscapes

Seafloor spreading
The view from under
the Arctic ice

Career prospects
Sequence creates new
opportunities

naturejobs
genomics special

От «Генома человека» к геному индивида



1990 - 2003

Проект «Геном человека»

300 000 000 \$, 3 млрд нуклеотидов

2002 – 2010

Проект HapMap

Каталог частых полиморфизмов

~6 млн SNP, 270 человек, 4 популяции

2007-2010 Индивидуальные геномы

14 персональных геномов к февралю 2010

10 000 000 \$ (геном Вентера, 2007)

1 700 \$ - сиквенс на наночипах (2010)

2008 – 2011 Проект «1000 геномов»

2000 полных геномов

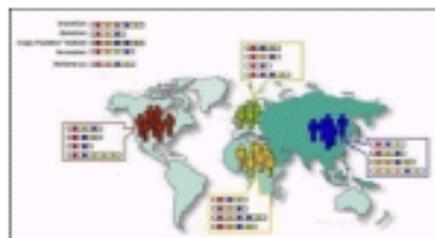
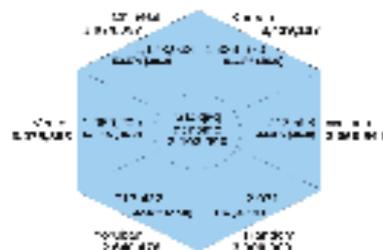
4 «популяции» (Африка, Европа, Азия, Америка)

2015? Геном каждого при рождении

За 100 \$?

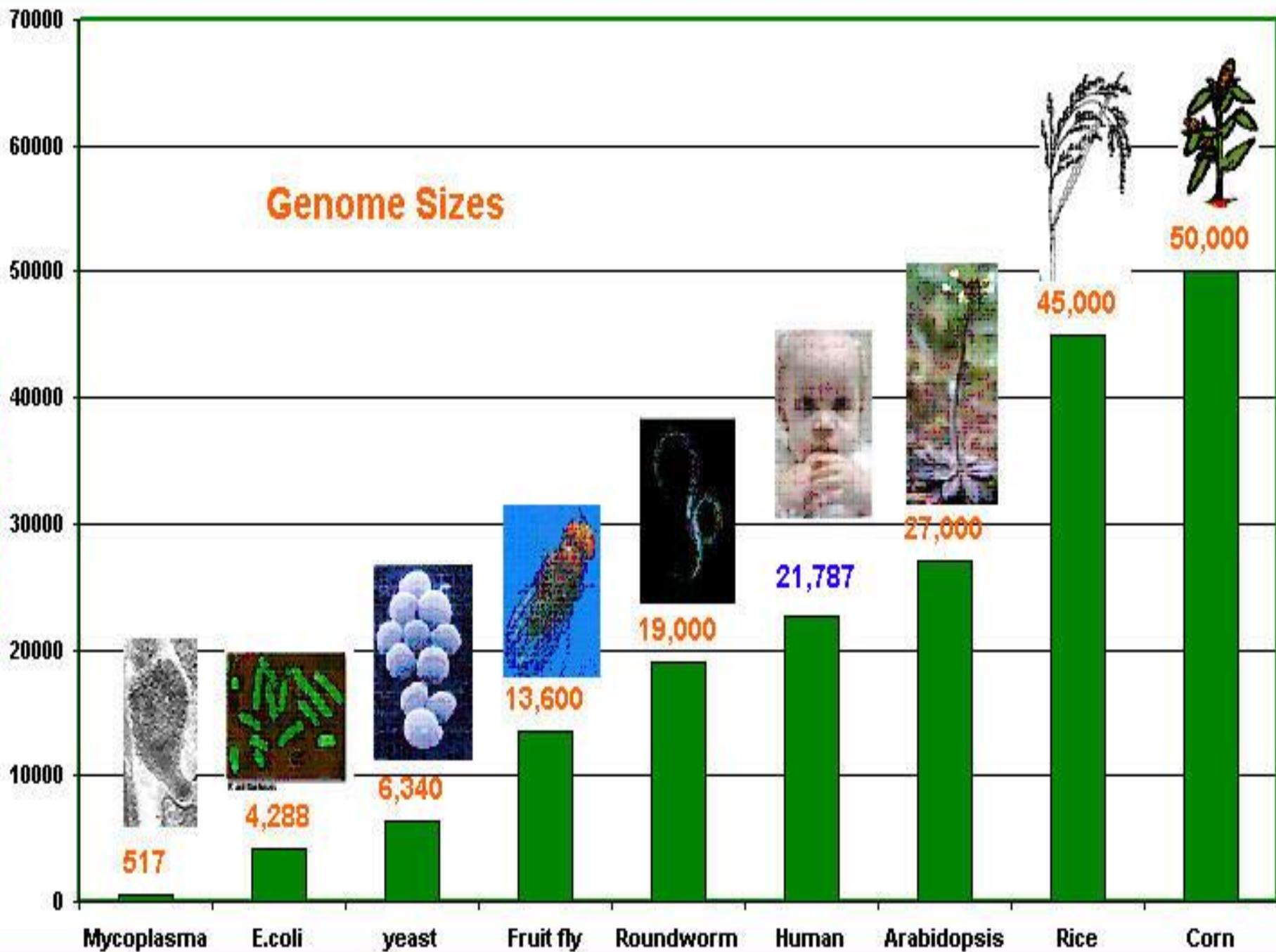
В.А.Степанов

International
HapMap
Project



Genome Sizes

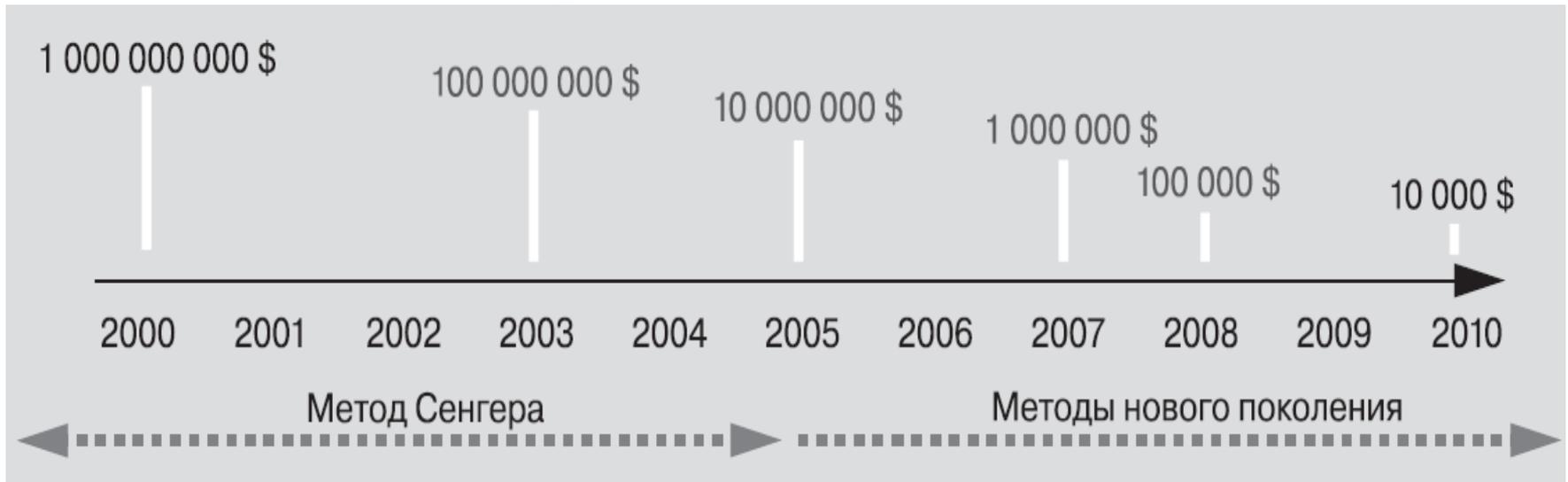
Number of Genes



Закон Мура

для геномного секвенирования

В 2003 г. стоимость секвенирования генома одного человека составляла примерно 300 миллионов долларов. В 2007 г. она равнялась уже 1 миллиону долларов, а в 2008 году – 60 тысячам долларов США.



1. ГЕНОМНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ

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



В наст время в США

15 млн геномов

(1 млн геномов за 2018)

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

Project Jim

(2005...2007 годы)

Секвенирование первого индивидуального
генома человека

1953 г.



ДЖЕЙМС УОТСОН

3 июля 2008 г.



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

ДЖЕЙМС УОТСОН

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



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.



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.



РАЗДЕЛ ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СЕКВЕНИРОВАНИЯ

ILLUMINA

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

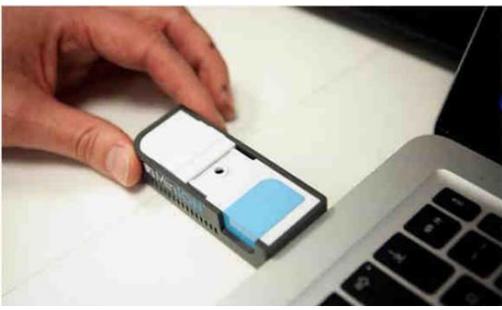
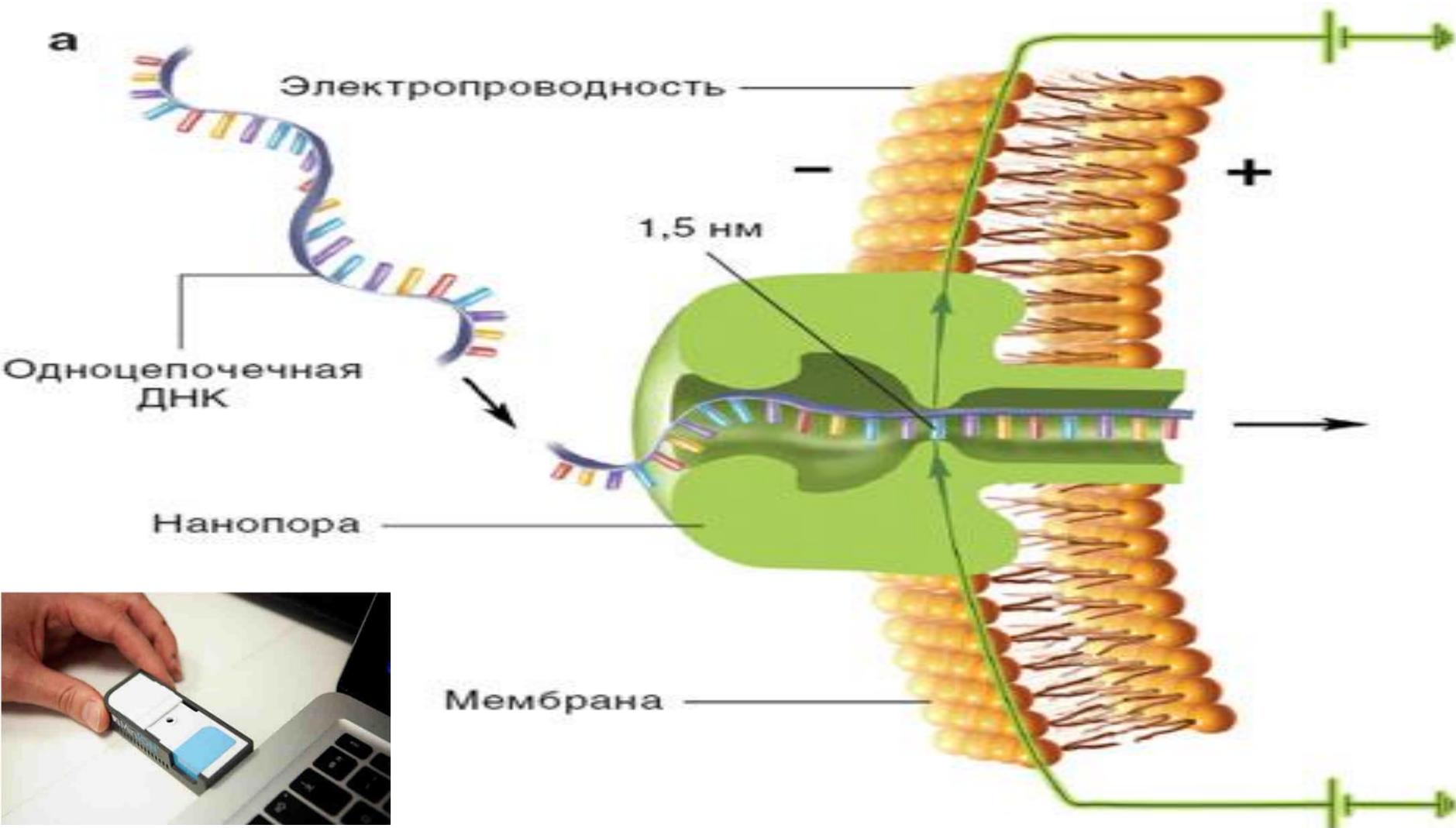
ThermoFisher
Scientific

Полупроводниковое
секвенирование
Таргетное
секвенирование
WGS бактерий и вирусов,
медицинская, фармако и
этногенетика

Oxford NANOPORE

Нанопоровое секвенирование
Генодиагностика инфекционных болезней, WGS (CNV)

СИКВЕНС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОПОР





MinION



Вес – 78 г

Мощность – 1 Вт

Размеры – 105x23x33 мм

Количество нанопор – до 512

Интерфейс – USB 3.0 (до 5 Gbps)

Стоимость проточной ячейки - \$500...\$900

Производительность – 10...20 Gbp за 48 часов



MinION sequencer from Oxford

Nanopore Technologies





GridIONx5



Вес – 10 кг

Мощность – 600 Вт

Размеры – 360x200x360 мм

Количество нанопор – до 512x5

Стоимость проточной ячейки - \$299...\$900

Производительность – 50 – 100 Gbp за 48 часов

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 точность сборки приближается к 100%.

ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА ФЕВРАЛЬ 2018

Прочтение таких длинных фрагментов ДНК позволило заполнить пробелы в последовательности генома человека 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.

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.

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».

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)

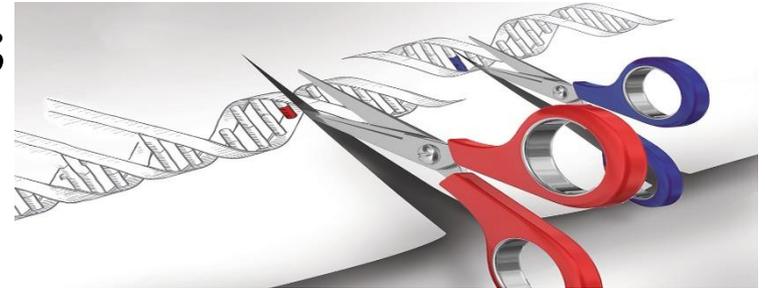
ПЕРВОЕ – ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ. УЖЕ СУЩЕСТВУЮТ АЛГОРИТМЫ АРАСНЕ И SOFA, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ БОЛЬШИЕ МАССИВЫ ДАННЫХ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗИРОВАТЬ ХОД ЗАБОЛЕВАНИЙ.

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

3. 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.**

4. 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.

Партиципативная медицина

Издавна проблема отношения врача к больному рассматривалась в плане их сотрудничества и взаимопонимания. 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».*

Консультативная помощь пациенту — одна из обобщенных трудовых функций врача клинической лабораторной диагностики

Преентивная медицина –
медицина профилактическая

Медицина XXI века:

Медицина 3 «П»

Предиктивная (предсказательная)

Превентивная (профилактическая)

Персонализированная (индивидуальная)

БАРАНОВ В.С., РОССИЯ, 2003 г.

Медицина 4 «П»

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

ЛЕРОЙ ГУД (Leroy Hood, США), 2008 г.

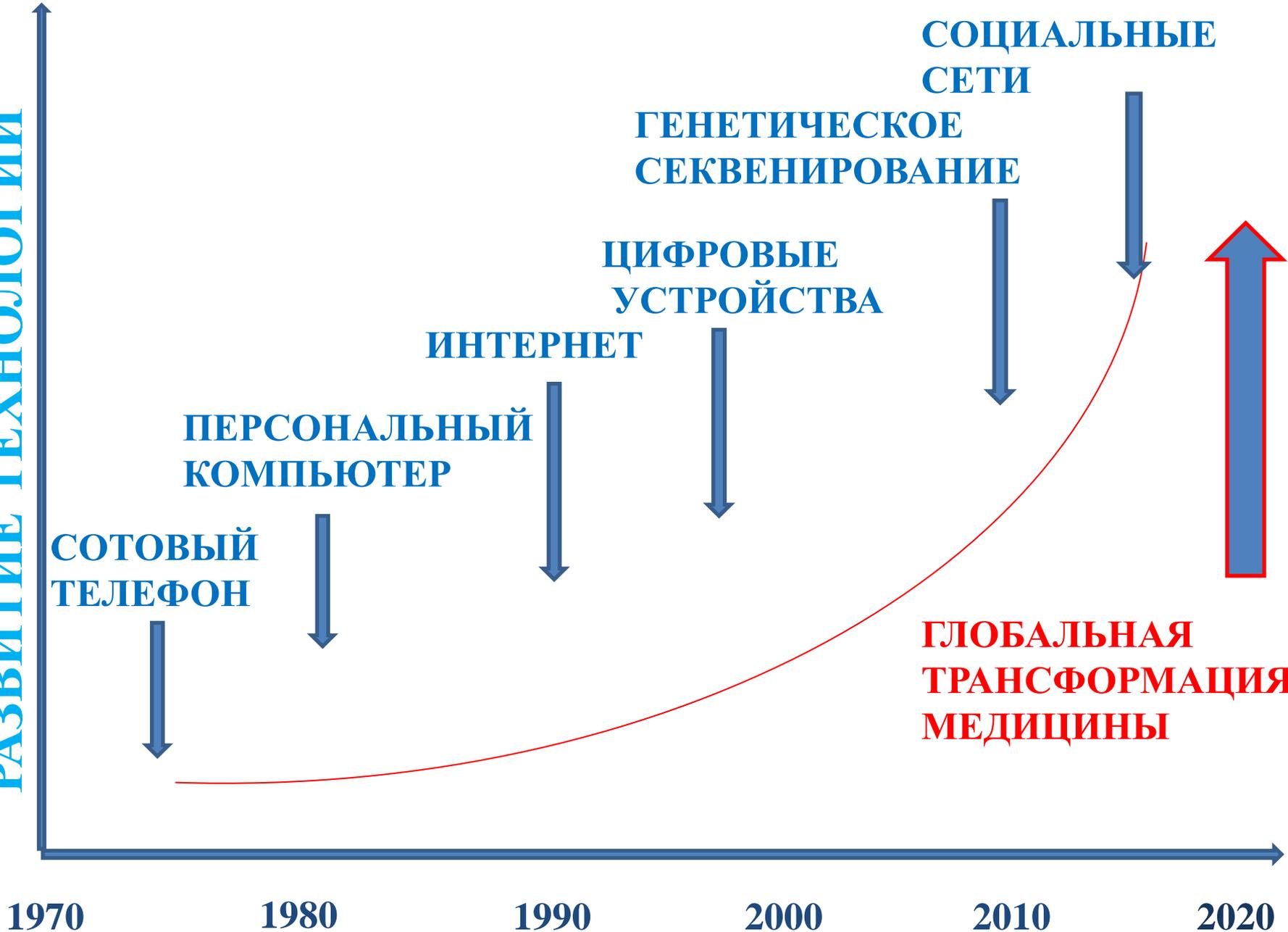
Медицина 5 «П»

Прецизионная

ЩЕРБО С.Н., РОССИЯ, Медицинский алфавит. Современная лаборатория №4, 2015 г.

Национальные же
институты здоровья
(США) включили
ПППМ в пятерку
самых приоритетных
областей развития
медицины в XXI веке

РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ



МЕДИЦИНА 5П



ИНТЕРНЕТ

**МОБИЛЬНЫЕ
ТЕЛЕФОНЫ**

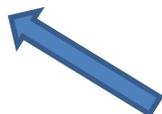


**СОЦИАЛЬНЫЕ
СЕТИ**



**ИНФОРМАЦИОННЫЕ
И ОБЛАЧНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ**

СЛИЯНИЕ



**БЕСПРОВОДНЫЕ
СЕНСОРЫ**



**ОМИКСНЫЕ
технологии и
интегральное
профилирование**

**ТЕХНОЛОГИИ
ВИЗУАЛЬНОГО
АНАЛИЗА**



СТАРАЯ МЕДИЦИНА

КАК БУДЕТ ИМЕНОВАТЬСЯ МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО?

СУЩЕСТВУЮТ ДВА ВАРИАНТА:

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИЛИ ПРЕЦИЗИОННАЯ
МЕДИЦИНА 4П ИЛИ 5П**

РЕШЕНИЕ ДАНОГО ВОПРОСА НЕОБХОДИМО ДЛЯ:

**ЛУЧШЕГО ПОНИМАНИЯ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ
МЕДИЦИНЫ И СОЗДАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ
МОДЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**ОСОЗНАНИЕ ТОГО КАКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ И
СПЕЦИАЛЬНОСТИ МЕДИЦИНЫ БУДУТ
РАЗВИВАТЬСЯ, А КАКИЕ ИСЧЕЗНУТ**

**ПОДГОТОВКИ НОВЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ
ПРОГРАММ ДЛЯ СТУДЕНТОВ И В СИСТЕМЕ НМО**

**СОЗДАНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ
СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ (ИТ И СЕТЕВОЙ МЕДИК)**

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.



По мнению профессора с мировым
именем - *Ноэля Роуза*
(университет им. Дж. Гопкинса, США),

**“... ПППМ с основами
доклинической
лабораторной диагностики
станет началом
глобальной реструктуризации
всей мировой системы
здравоохранения...”** (x2)

Основные перспективные лабораторные 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.



Предиктивная медицина
- **диагностическая медицина**
ранних лабораторных
биомаркеров и генетических
предрасположенностей
(оценка вероятностей)

**Первооткрыватель главного комплекса
гистосовместимости Жан Доссе
(Jean Dausset, 1916-2009 гг.)**

Нобелевская премия 1980 года



**Основатель предиктивной
(предсказательной)**

медицины

**«Чтобы предупредить
болезнь надо ее
предвидеть»**

Жан Доссе

ВРАЧ-КОНСУЛЬТАНТ И ПАЦИЕНТ

МЕДИЦИНА ВО ВСЕ ВРЕМЕНА ОСНОВНОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЯЛА УЖЕ ЗАБОЛЕВШЕМУ ЧЕЛОВЕКУ.

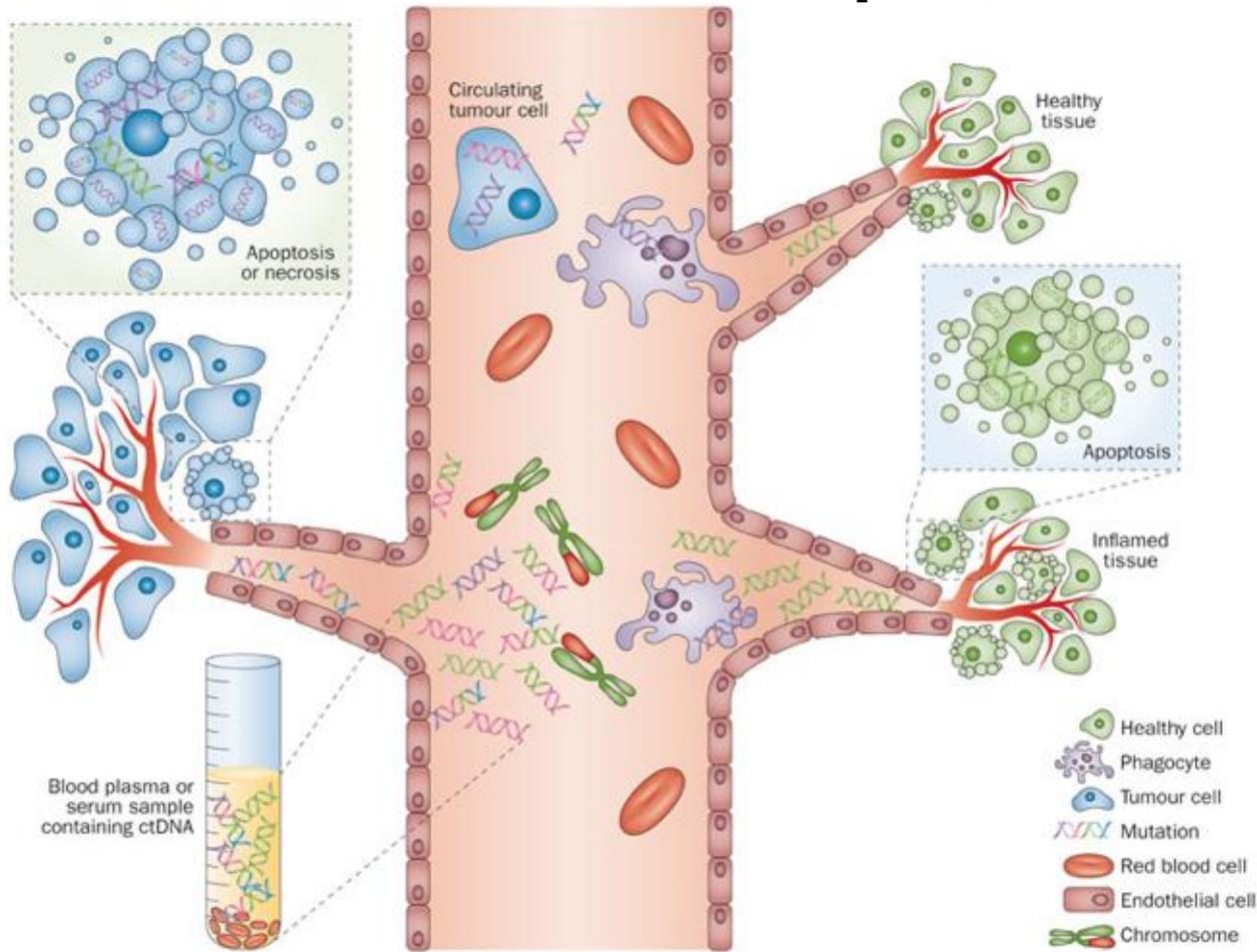
ВОПРОС «ЧЕМ БОЛЕН ПАЦИЕНТ?» В БУДУЩЕМ МОЖЕТ ПРЕВРАТИТЬСЯ В ЗАДАЧУ «**ЧЕМ МОЖЕТ ЗАБОЛЕТЬ ЭТОТ ЧЕЛОВЕК И ЧТО СЛЕДУЕТ ПРЕДПРИНЯТЬ СЕГОДНЯ, ЧТОБЫ ЭТОГО НЕ ДОПУСТИТЬ**»



ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ

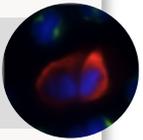
**ВЫЯВЛЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК (ЦОК,СТС)**

Мишени для периферийного мониторинга рака



2 главные ДНК-мишени:
ЦОК и вкДНК

- Циркулирующие Опухолевые Клетки (ЦОК)



- Экзосомы

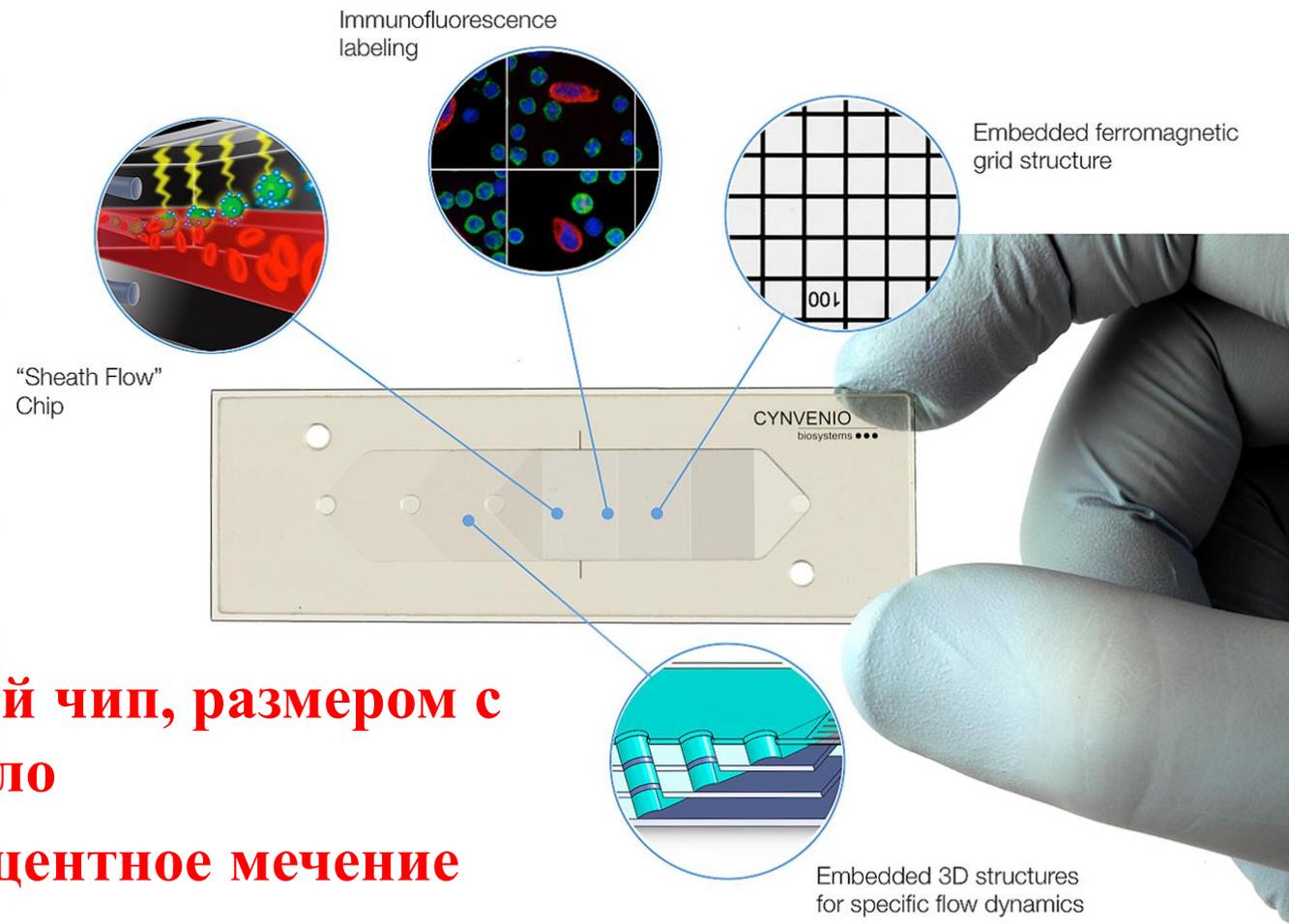


- Внеклеточная ДНК (вкДНК)



Циркулирующие опухолевые клетки, внеклеточная и герминальная ДНК из единого образца крови

В основе –
специальный
проточный чип



- **Микрофлюидный чип, размером с предметное стекло**
- **Иммунофлуоресцентное мечение**
- **Встроенная ферромагнитная сетка позволяет проводить подсчет и анализ клеток**

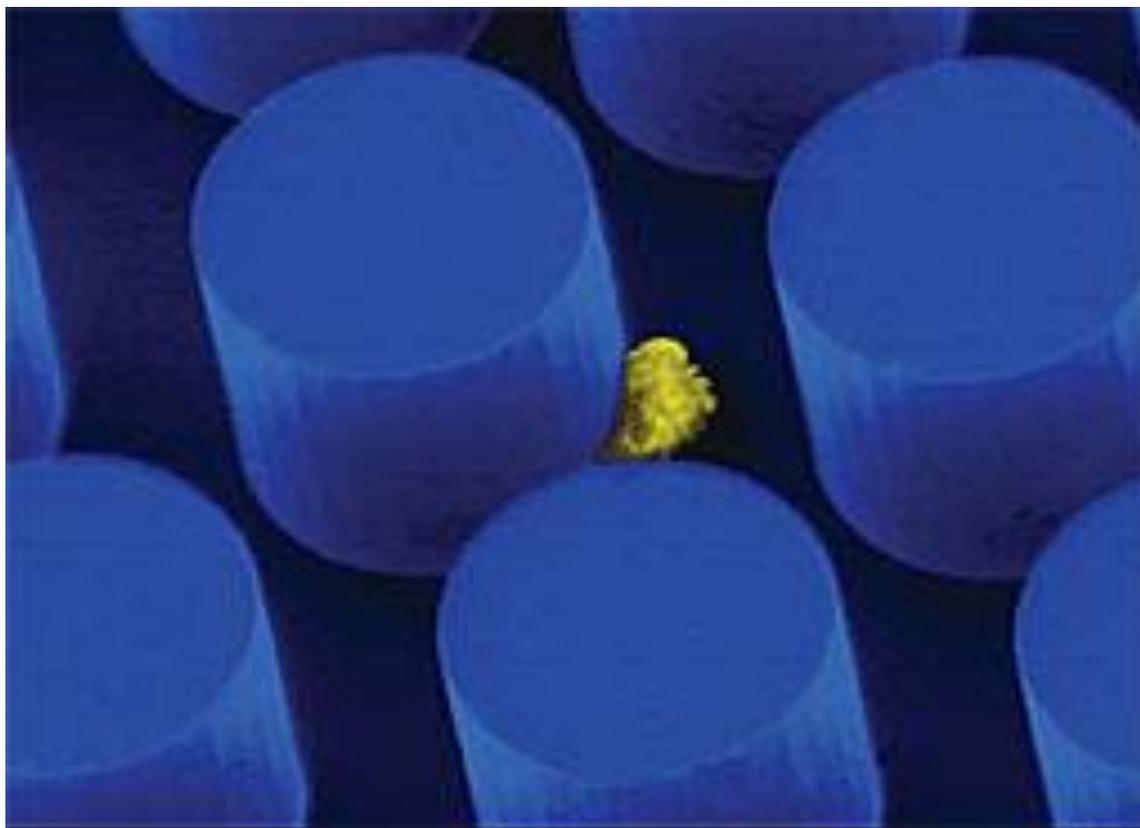
СТС - МИКРОБИОЧИП

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 ЕрСАМ.

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



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.

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 the era of next-generation sequencing: discovery to translation.// Nat. Rev. Genet. – 2013. – 14. – P. 681-691.)

СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНОМА РАКОВОЙ КЛЕТКИ

В клетке пациентки, больной острым миелобластным лейкозом нашлось 10 мутаций, из которых восемь оказались редкими и находились в генах, прежде не связываемых с этой болезнью.

К настоящему времени известны общие законы возникновения рака, но индивидуальный характер мутаций у каждого больного остается неизвестным.

Планируется расшифровать полный набор генов раковых клеток у пациентов с раком груди и легких, а также с другими формами лейкозов. Методика позволит развить индивидуальный подход для диагностики и лечения раковых заболеваний и изменить существующие подходы к лечению рака.

Клинический случай: 52-летняя больная с НМРЛ

Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F

Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I, et al.//N Engl J Med 2016; 374, P 54-61

После молекулярно-генетического исследования был назначен «таргетный препарат» Кризотиниб (К).

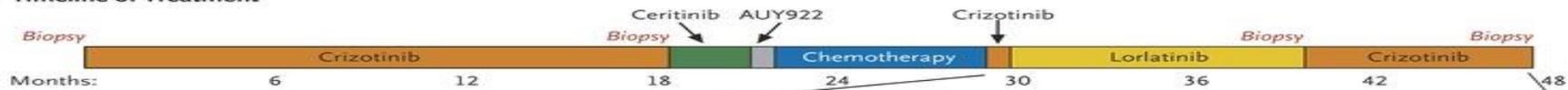
Через 18 месяцев в клетках опухоли появилась новая мутация и клетки стали устойчивы к препарату. Повели химиотерапию, которая заставила опухоль отступить на полгода. Затем снова рецидив и была попытка снова применить **К** – безуспешно.

Затем появился проходивший клинические испытания новый препарат – Лорлатиниб и болезнь отступила на 6 месяцев.

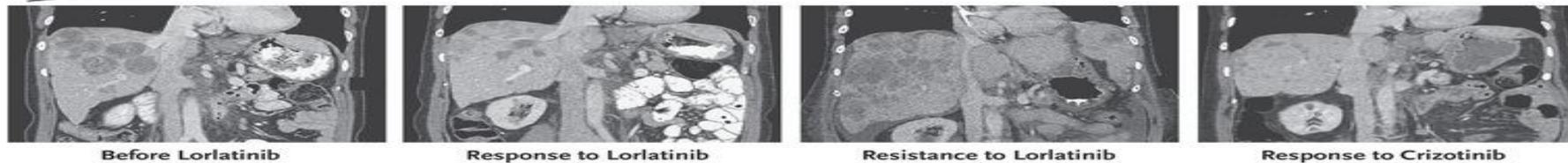
Затем снова тяжелый рецидив с утратой функции печени.

Снова молекулярно-генетический анализ, продемонстрировавший появление новой мутации, восстановившей чувствительность к **К**, который был назначен в третий раз! Метастазы сократились в объеме и восстановилась функции печени. Больная прожила еще полгода.

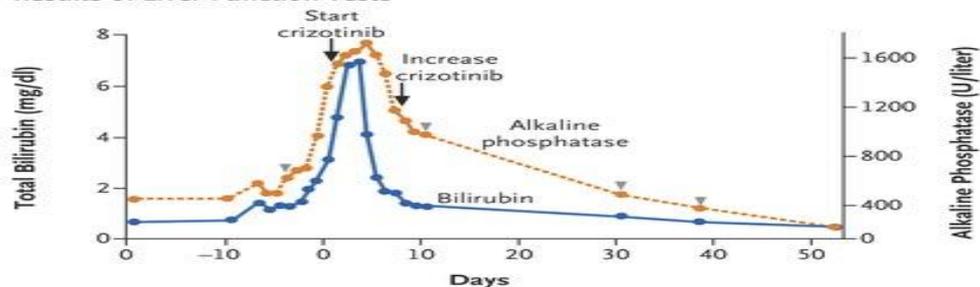
A Timeline of Treatment



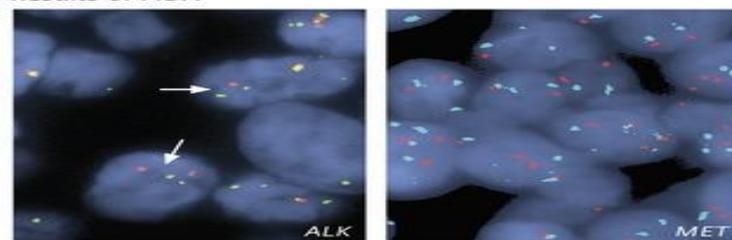
B Effect of Therapy



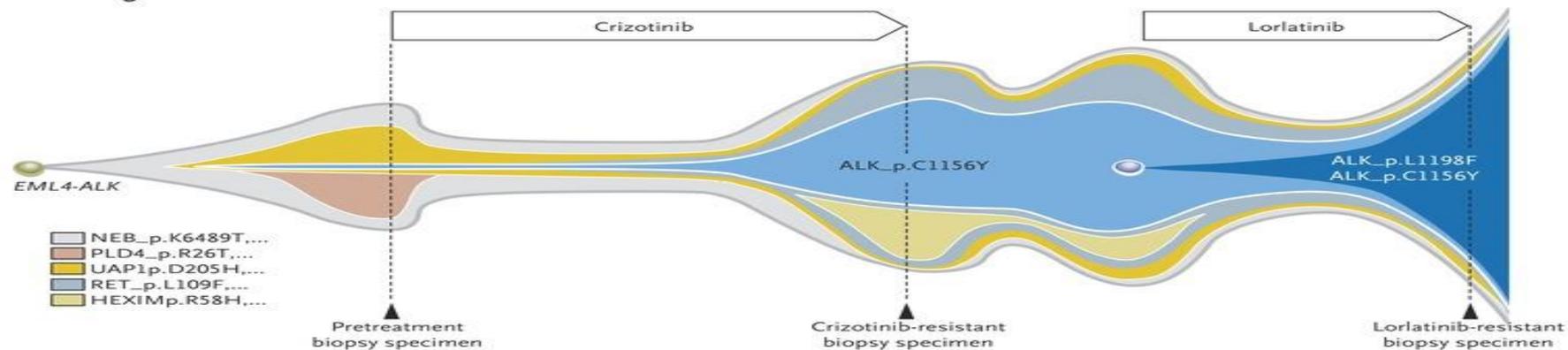
C Results of Liver-Function Tests



D Results of FISH



E Clonal Progression



Биопсия (Б)

1 мутация

Б 2 мутация

Б 3 и 4

Кризотиниб (К)

ХТ - К - Лорпатиниб

К

18 мес.

Традиционная биопсия ткани и «жидкая биопсия»

Образец твердой опухоли



Трудности

- Инвазивная процедура
- Ограниченное количество подходов
- Ограниченное кол-во материала
- Опухоль может быть недоступна для биопсии
- Не дает информации о гетерогенности опухоли



Жидкая биопсия



Преимущества

- Неинвазивный метод – забор образцов может быть многократным в разные моменты времени
- Менее дорогой и более быстрый
- Больше информации о гетерогенности опухоли
- Мониторинг резистентности и эффективности лечения

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.

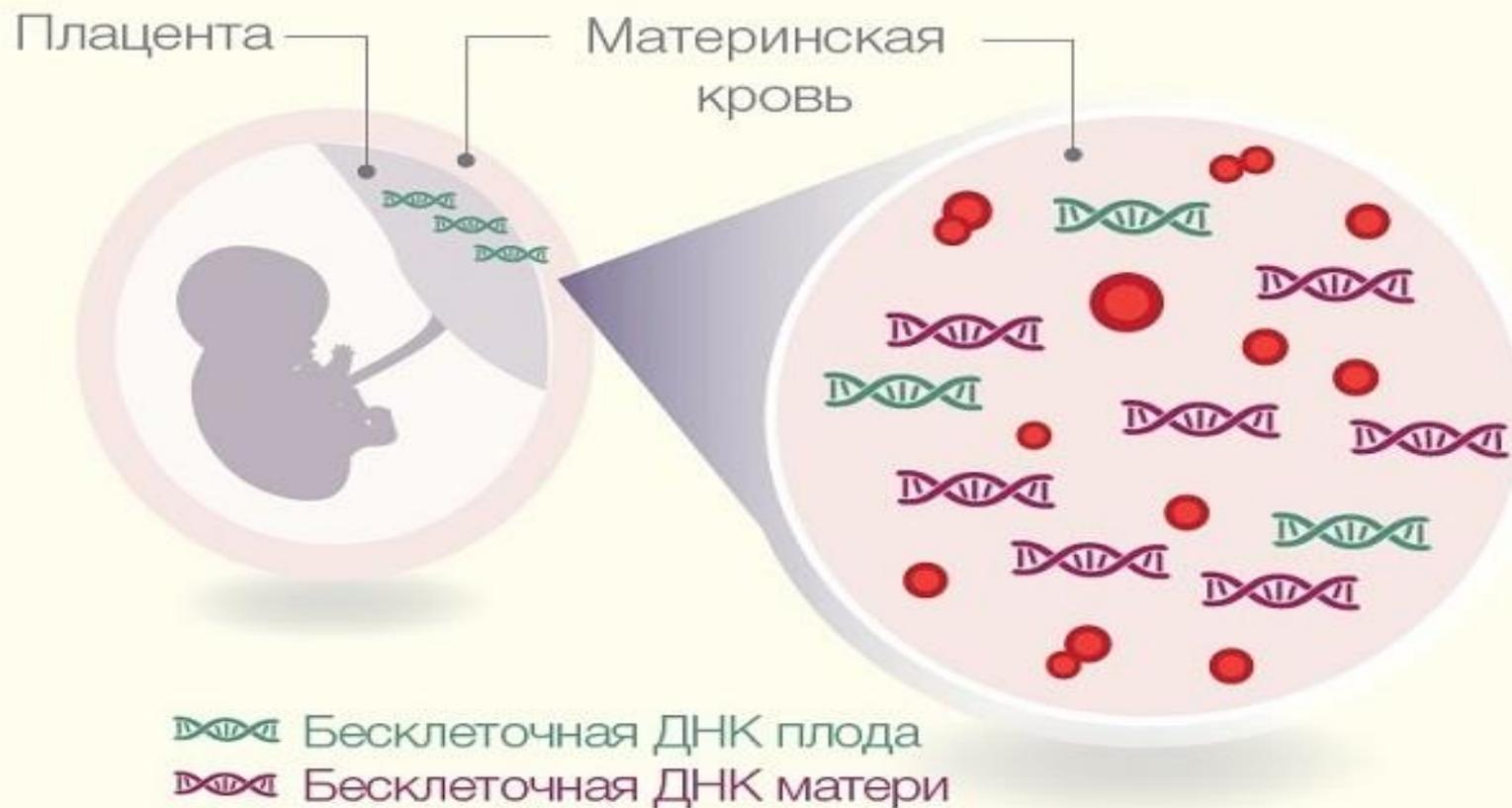
Неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ)

НИПТ позволяет осуществлять диагностику хромосомных патологий плода, не подвергая пациентку риску инвазивной операции, за счет анализа вк ДНК в крови матери. Существенным лимитирующим фактором в подобных исследованиях является ограничение достоверности анализа в зависимости от количества фетальной фракции вкДНК.

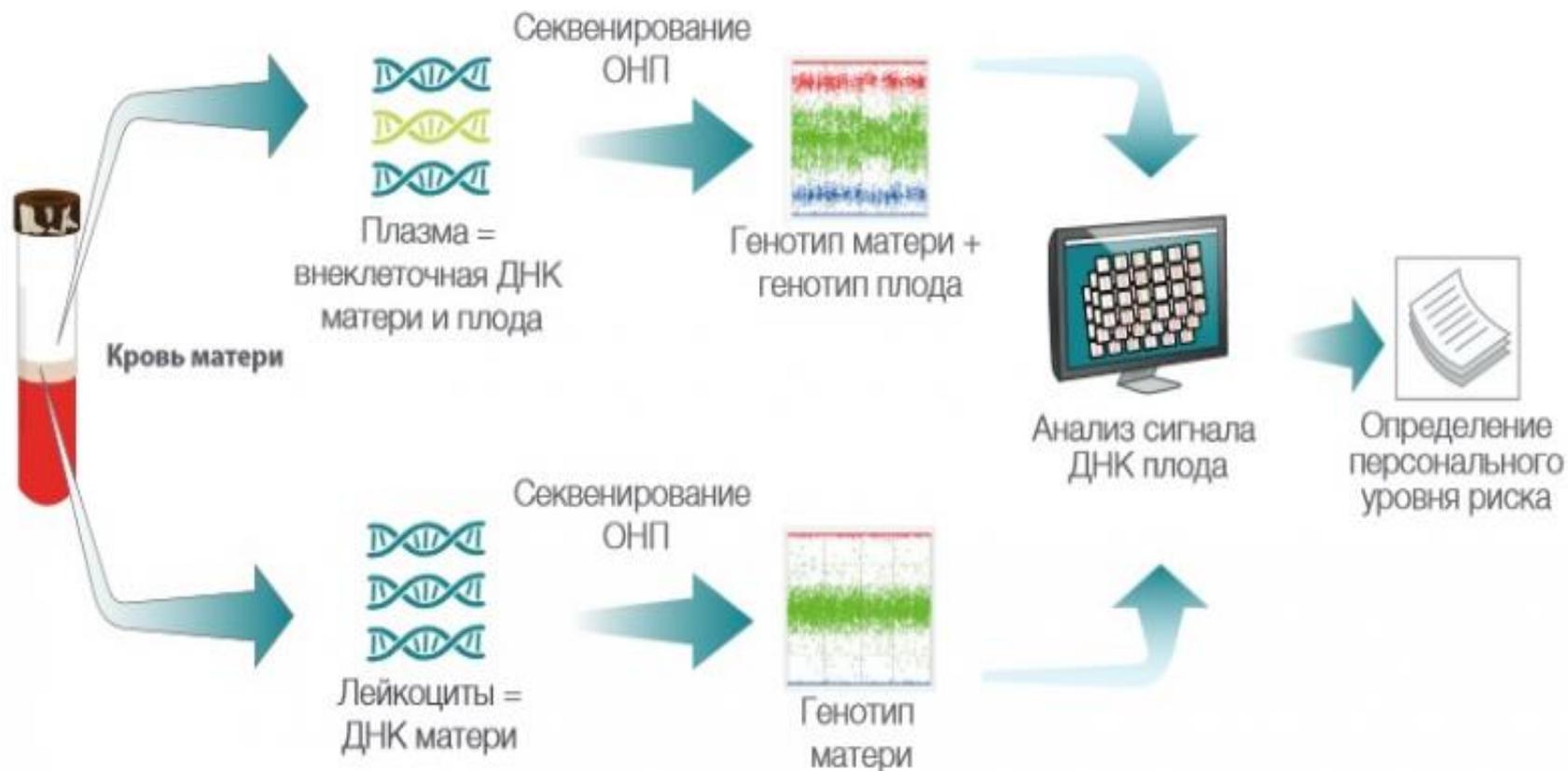
Для женщин со сроком беременности от 10 до 25 недель среднее количество фетальной фракции вкДНК 7,6% (2-16%). В 144 случаях определен пол плода, мальчиков 61,4%. Выявлено по два случая трисомий 21 и 18 хромосом. Пациенткам рекомендована инвазивная диагностика. Все случаи подтверждены при цитогенетическом исследовании ворсин хориона или прямом кариотипировании новорожденных.

НАЧИНАЯ С 5 НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОВОДИТСЯ ЗАБОР 18 МЛ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ

ДНК ребенка в крови матери



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.



Что такое «Персонализированная медицина»: результаты систематического обзора 683 исследований, в которых определялся этот термин

Schleiden et al. *BMC Medical Ethics* 2013, 14:55
<http://www.biomedcentral.com/1472-6939/14/55>

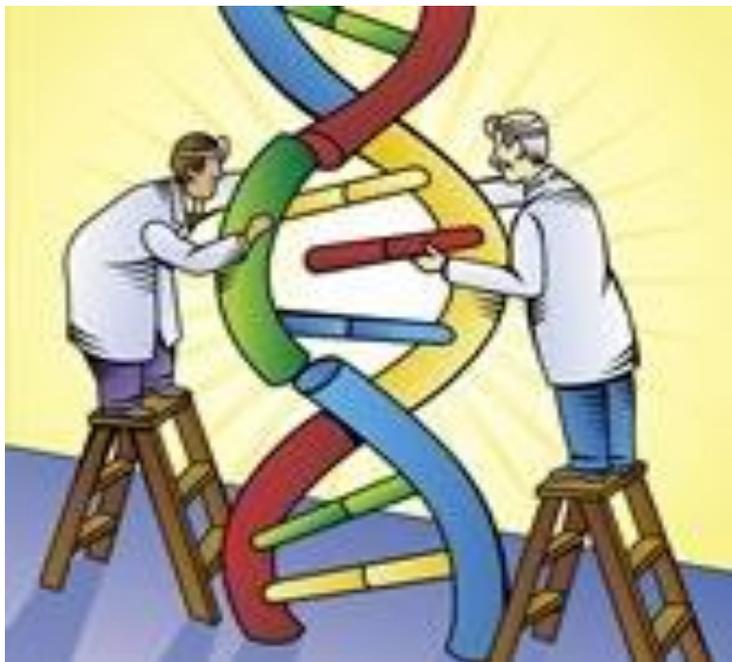


RESEARCH ARTICLE

Open Access

What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review

Sebastian Schleiden^{1*}, Corinna Klingler¹, Teresa Bertram¹, Wolf H Rogowski^{2,3} and Georg Marckmann¹



Шляйдген с соавт.
проанализировали 683
медицинские статьи из БД
PubMed, содержащие
определения термина
«персонализированная
медицина».

Schleiden S et al. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. // BMC Med Ethics. – 2013. – 14. – P. 55.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

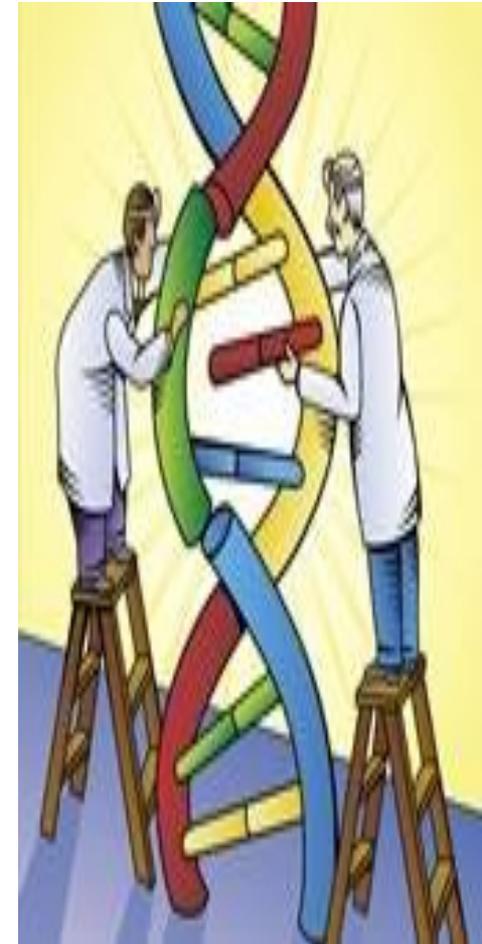
Итоговое определение

ПМ ищет пути улучшения стратификации пациентов и оптимизации времени и сроков их лечения благодаря использованию биологической информации на уровне молекулярных путей возникновения и развития заболевания (в частности, биомаркеров).

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

Результаты обзора литературы и серии экспертных интервью показали, что также необходимо включение экологических факторов и предпочтений пациентов в процессе принятия решений.

В будущем, ПМ следует перейти от лечения заболеваний к управлению медицинским обслуживанием пациентов, принимая во внимание все индивидуальные факторы.



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

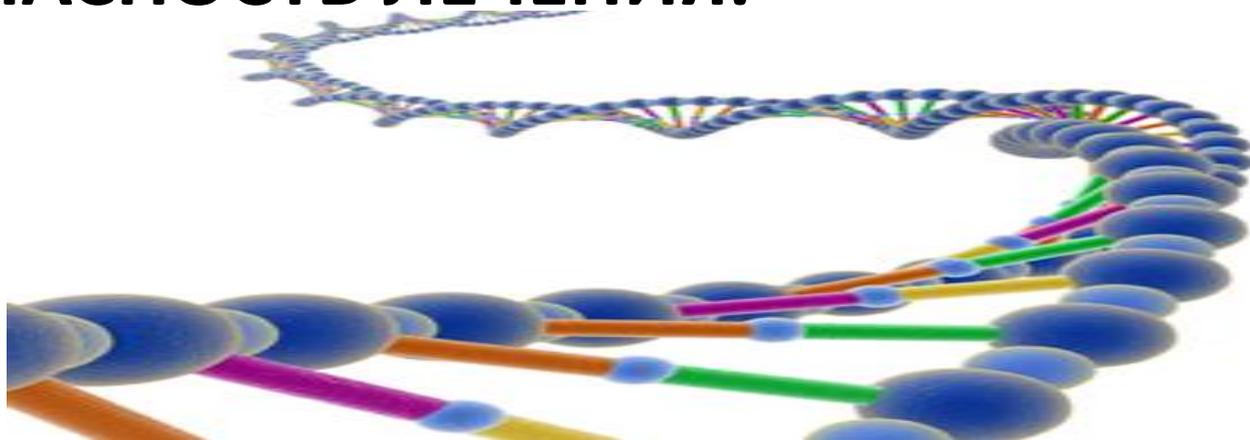
Проведено специальное исследование: к тысяче пациентов с определенной патологией применили современное стандартное лечение, некий средний уровень возможный на сегодня терапии, и эффективность оказалась **30%. К другой тысяче больных применили подходы ПМ и эффективность составила до **70%**.**

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



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

Более дешевая

Настоящая

Доказательная Медицина
Всей Популяции

Доказательная
Медицина Групп

Персонализированная
Медицина Индивидуумов

ФИЛОСОФСКИЕ ПРОТИВОРЕЧИЯ И КОНФЛИКТЫ ПМ

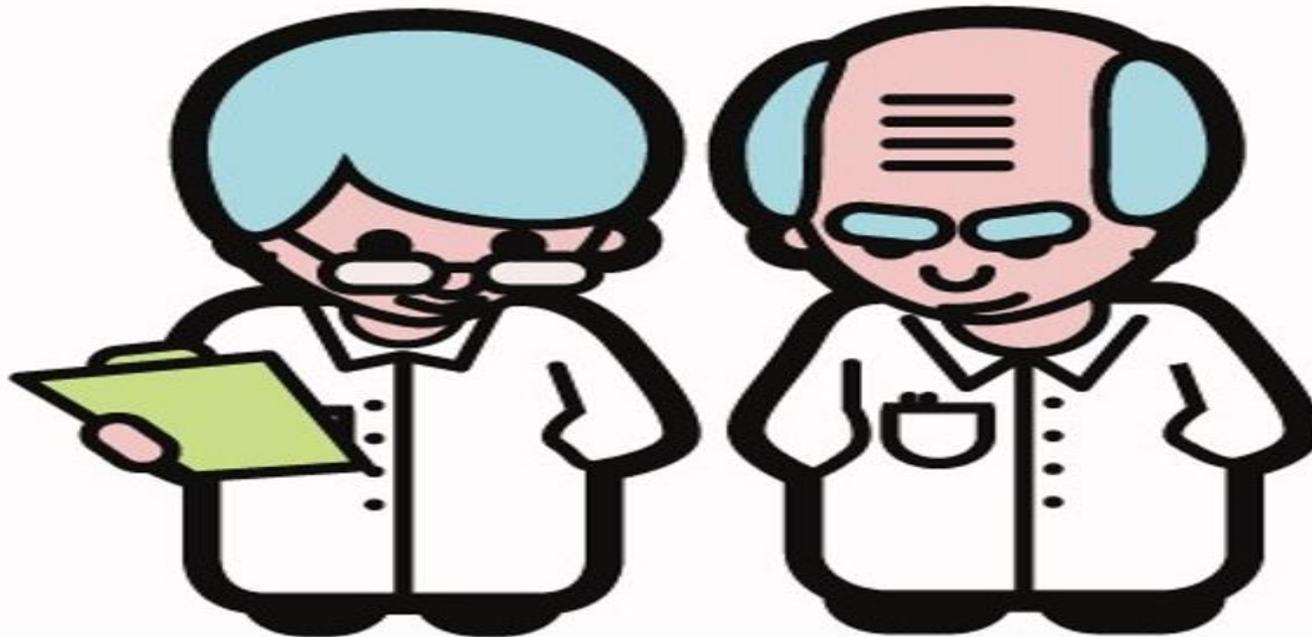
**1. ИДЕЯ ПМ ДЛЯ КАЖДОГО КОНКРЕТНОГО
ЧЕЛОВЕКА НЕВЫПОЛНИМА, Т.К. ДЛЯ ТОГО,
ЧТОБЫ МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО БЫЛО
БЕЗОПАСНЫМ, НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ГРУППЕ
ПАЦИЕНТОВ.**

**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.**

ФИЛОСОФСКИЙ ЗАКОН ЕДИНСТВА И БОРЬБЫ ПРОТИВОПОЛОЖНОСТЕЙ

СТАНДАРТНЫЙ ПОДХОД ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ
ПОДХОД



«Намного более важно знать, какой человек имеет данную болезнь, чем знать, какую болезнь имеет тот или иной человек».

Гиппократ

**Петровский
Борис Васильевич
1908 - 2004**



Академик, Министр здравоохранения СССР с 1965 по 1980 г.

**«Если я, не дай бог, заболею –
не лечите меня по стандарту»**

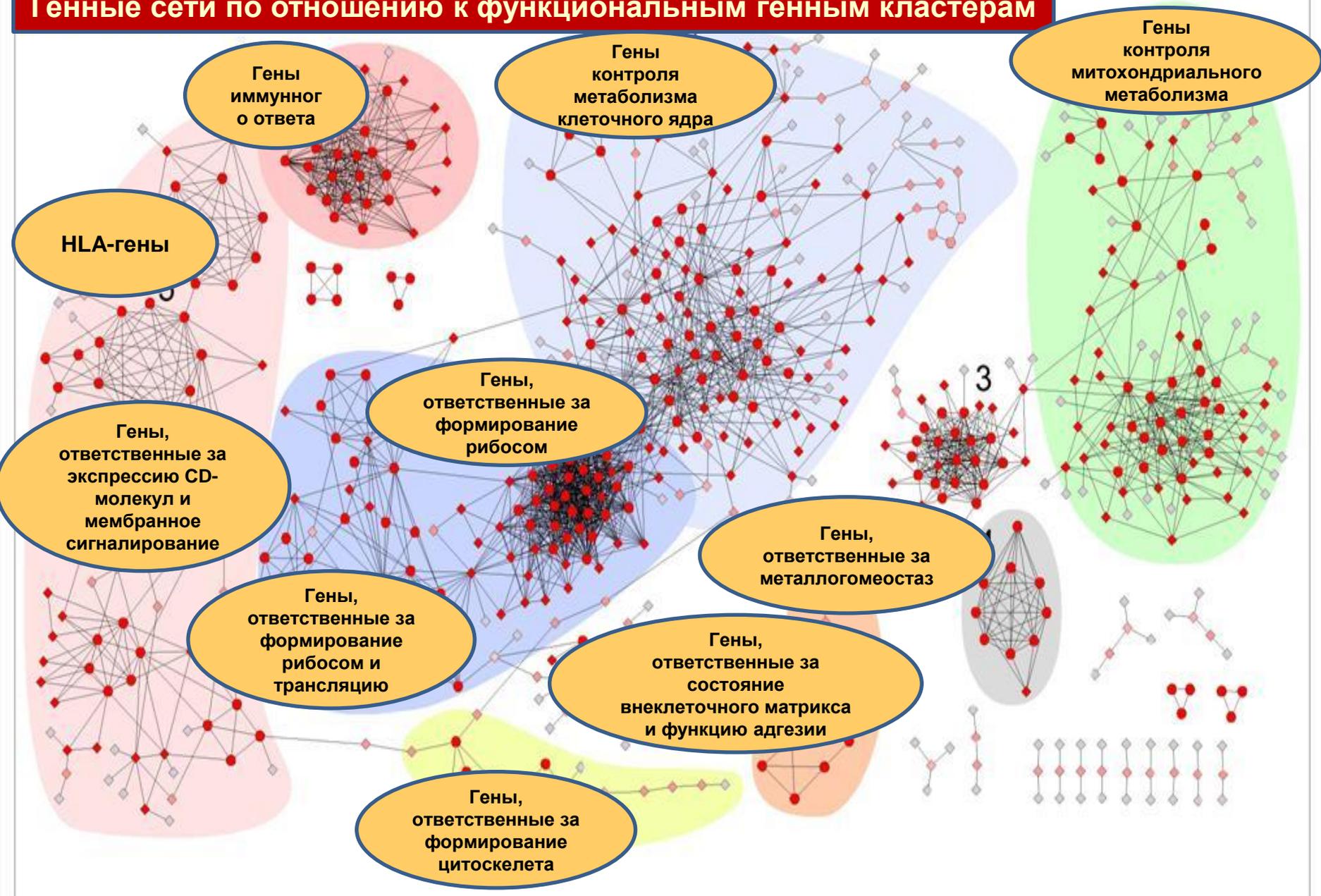
ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

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.

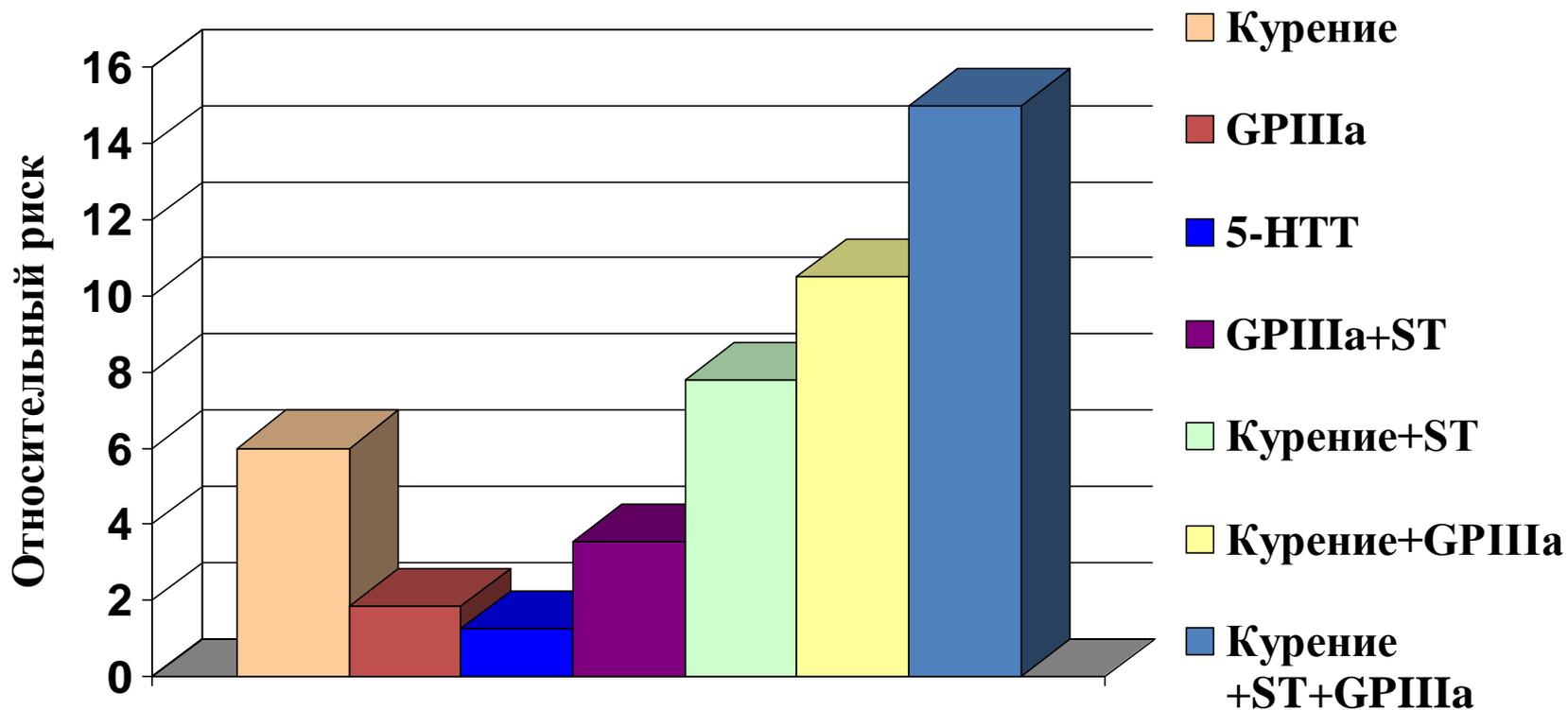
МУЛЬТИФАКТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (МФЗ)

- Генетический полиморфизм СВЯЗАН с развитием заболевания
- Заболевание возникает при ВЗАИМОДЕЙСТВИИ различных факторов (генетических и негенетических)
- Один полиморфизм может быть связан С РАЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
- Разные факторы влияют на развитие заболевания ПО-РАЗНОМУ
- Разные факторы влияют на развитие заболевания С РАЗНОЙ СИЛОЙ
- Мы можем ОЦЕНИТЬ эту силу

Генные сети по отношению к функциональным генным кластерам



Кооперативный эффект генетических и средовых факторов, определяющих риск развития инфаркта миокарда у мужчин в возрасте до 45 лет



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



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 ранее 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 эпигенетических факторов.
- **Обозначены мишени для эффективной терапии астмы.**

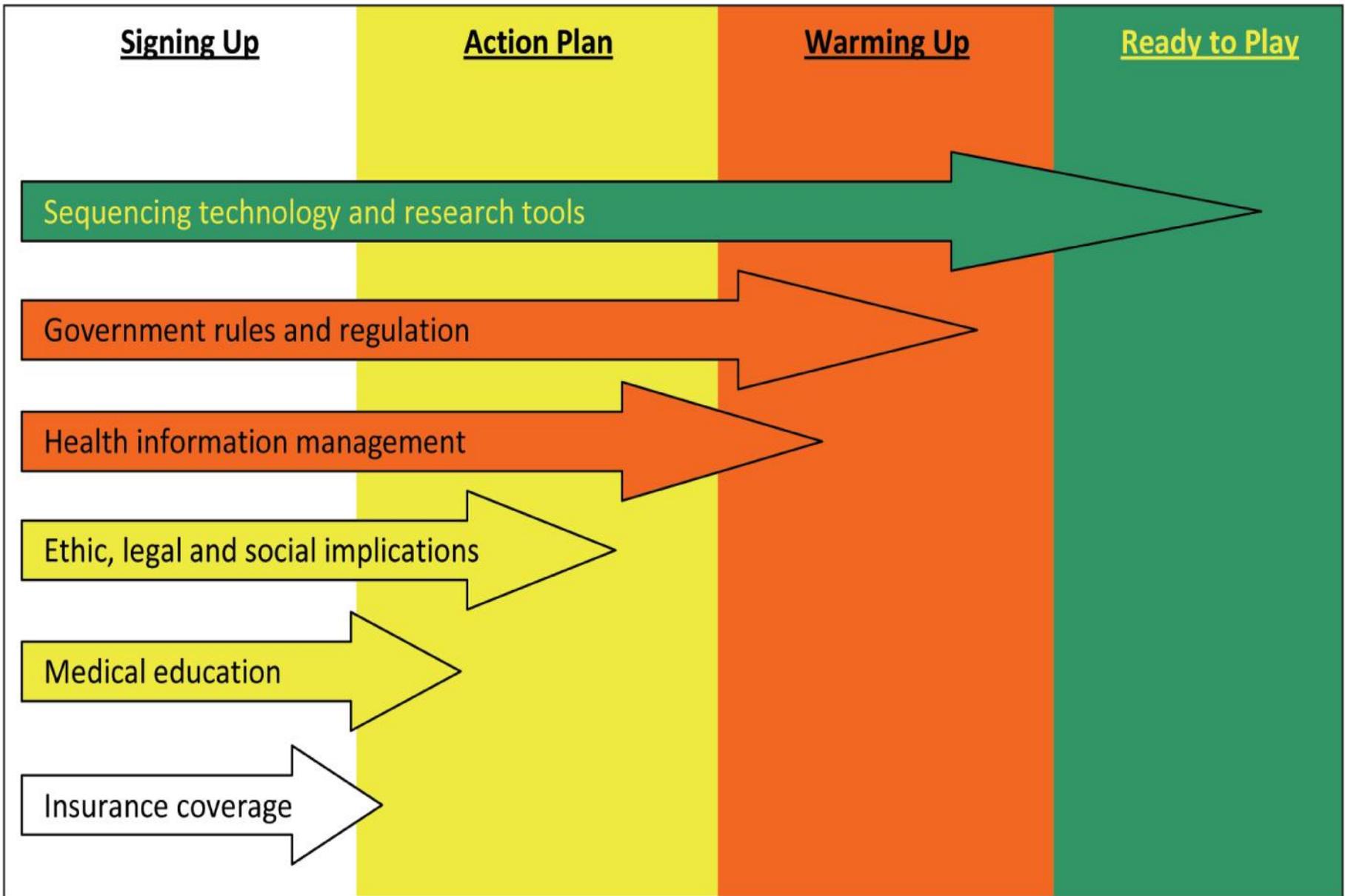
Определение этнической принадлежности пациента – один из способов быстрой оценки вероятности развития у него определенного заболевания. Однако судить об этом можно, только проведя ДНК-тестирование.



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.

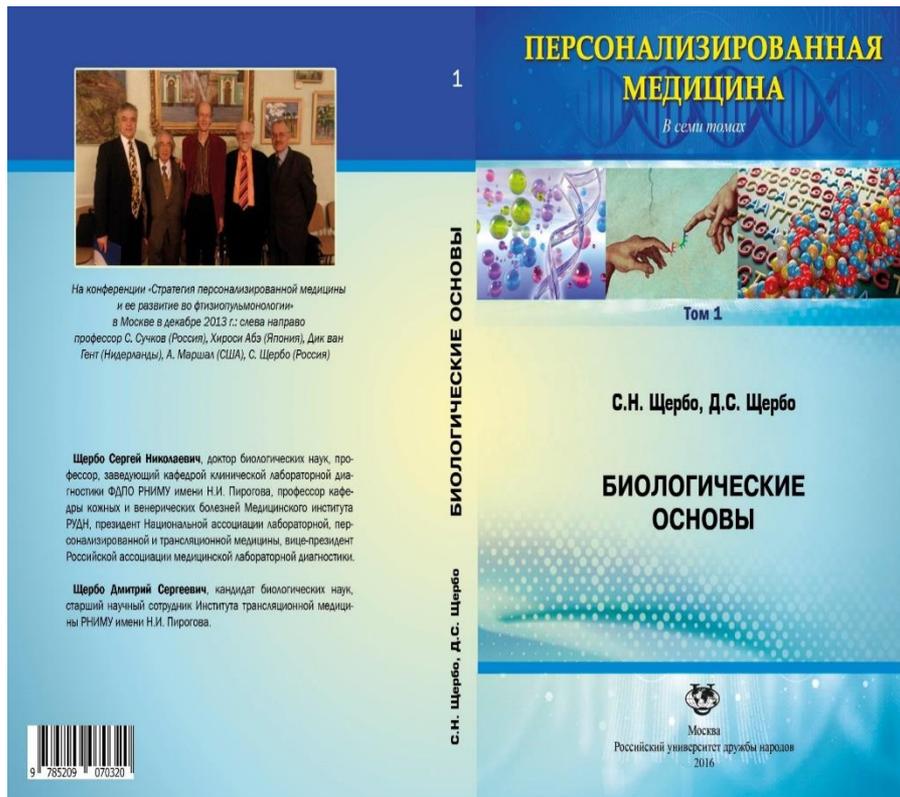


This diagram portrays the stage of readiness of the important players for implementation of personalized medicine, according to the Personalized Medicine Coalition.

МОНОГРАФИЯ «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА»

Вышел из том 1 «Биологические основы».

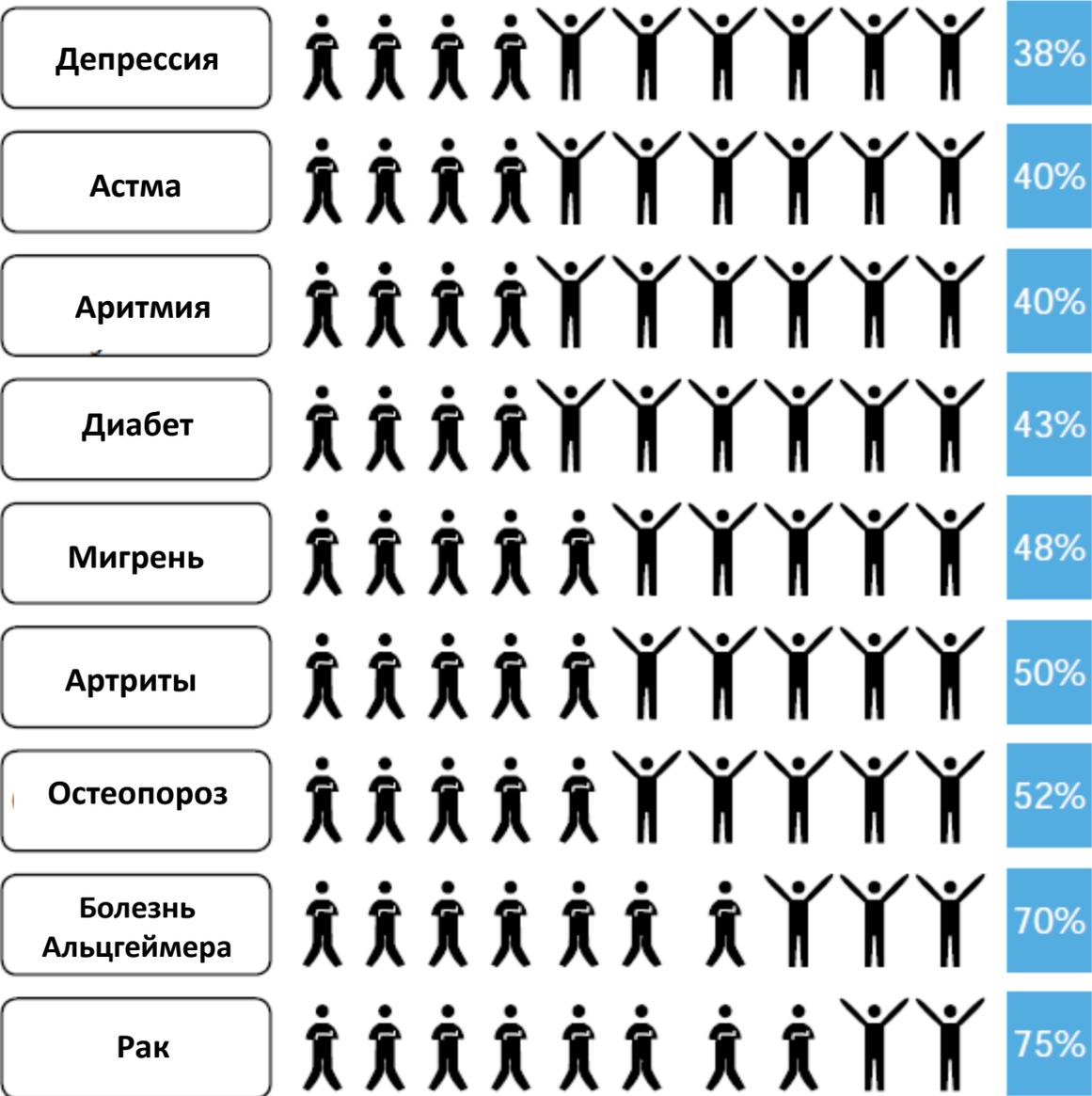
Подготовлен к печати том 2 «Лабораторные технологии».



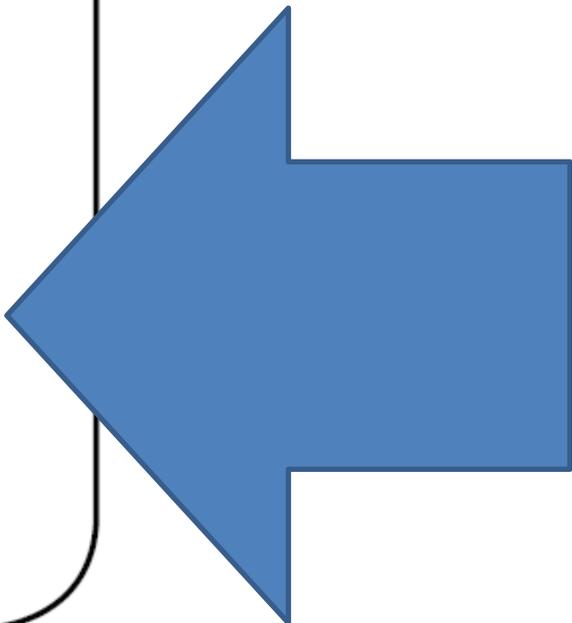
**ФАРМАКОГЕНЕТИКА И
ФАРМАКОГЕНОМИКА
И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

ВОЛЬТЕР:

**« ДОКТОРА – ЭТО ТЕ, КТО
ПРОПИСЫВАЮТ ЛЕКАРСТВА, О
КОТОРЫХ МАЛО ЗНАЮТ,
ЧТОБЫ ЛЕЧИТЬ БОЛЕЗНИ, О
КОТОРЫХ ОНИ ЗНАЮТ ЕЩЕ
МЕНЬШЕ,
У ЛЮДЕЙ, О КОТОРЫХ ОНИ НЕ
ЗНАЮТ ВООБЩЕ НИЧЕГО ».**

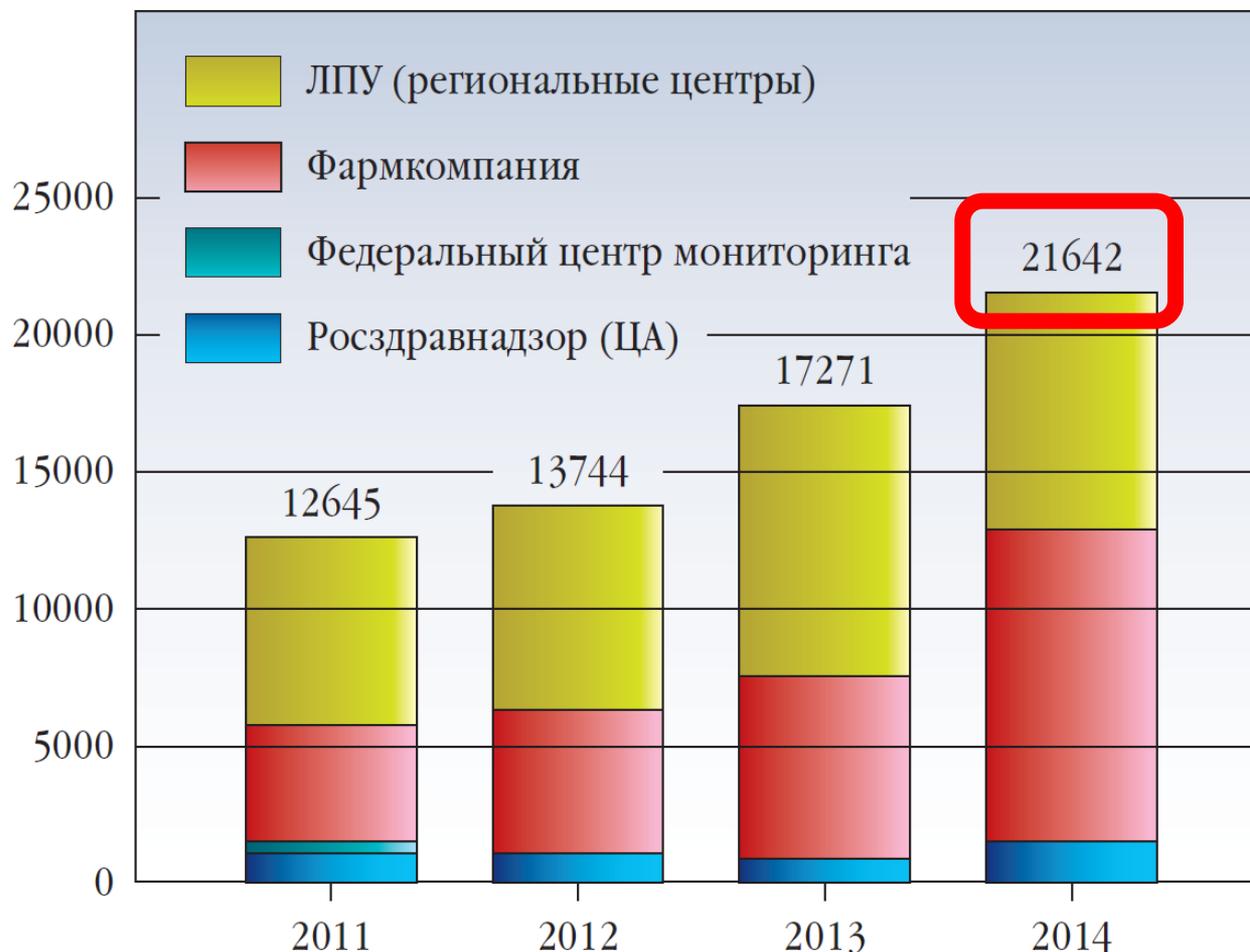


Какое количество пациентов не отвечает на современную фармакотерапию при различных заболеваниях?



Неблагоприятные побочные реакции в РФ

Поступление и источники сообщений о нежелательных реакциях лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации за 2011–2014 годы

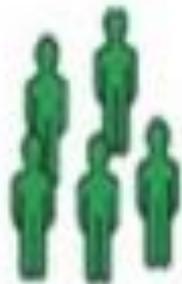


Токсический эпидермальный некролиз при применении невирапина (наблюдение Прокофьевой Я.А., 2015)



Некрозы кожи, индуцированные варфарином (наблюдение Журавлевой М.В., 2015)

**Группы
пациентов**



**ЛП токсичен,
но эффективен**



**ЛП токсичен и
неэффективен**



**с одним диагнозом
и
одной схемой лечения**

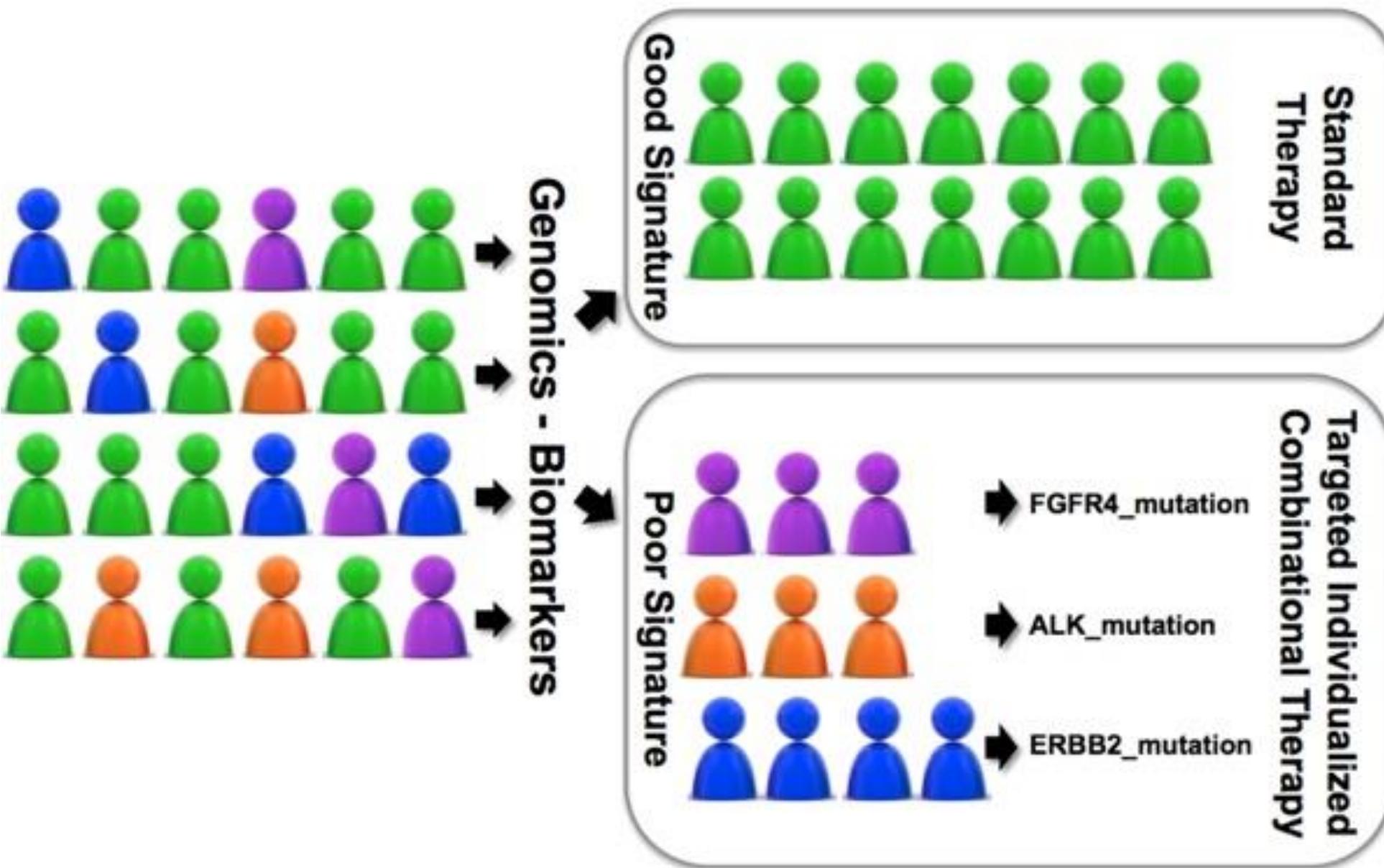


**ЛП не токсичен,
и неэффективен**



**ЛП не токсичен,
и эффективен**

Personalized Medicine - The Goal



От каких факторов
зависит от
индивидуальный
фармакологический
ответ?

50%

Возраст

Тяжесть течения
основного
заболевания

Сопутствующие
заболевания,
особенно печени и
почек

Совместно
применяемые ЛС и
БАДы

Особенности питания

Вредные привычки:
алкоголь

Индивидуальный
ответ
на лекарство

50%

Генетические
особенности
пациента

Принцип «работы» биомаркеров в рамках методологии персонализированной медицины



На основании исследования биомаркеров (в.ч. геномных) врач выбирает...

**ПРАВИЛЬНОЕ
ЛЕКАРСТВО**

**ПРАВИЛЬНЫЙ
ПАЦИЕНТ**

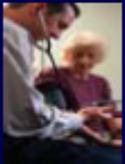
С ПРАВИЛЬНО
ПОСТАВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ

**В ПРАВИЛЬНОЕ
ВРЕМЯ**

**В ПРАВИЛЬНОЙ
ДОЗЕ**

**ПРАВИЛЬНЫЙ
ОТВЕТ**

В итоге, пациент получает максимально эффективное и безопасное лечение



Гены-кандидаты, полиморфизмы в которых влияют на фармакологический ответ (эффективность и безопасность фармакотерапии)



Вклад различных изоферментов цитохрома Р-450 в метаболизм ЛС



ЧАСТОТА «МЕДЛЕННЫХ» АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В МОСКОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

(исследование проводилось у 800 человек)

CYP2D6



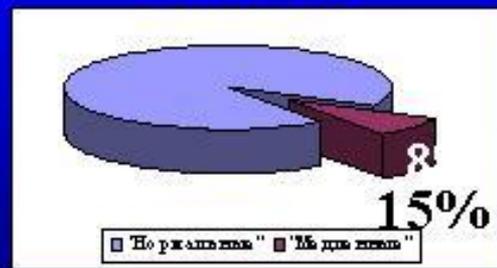
CYP2A6



CYP3A4



CYP2C9

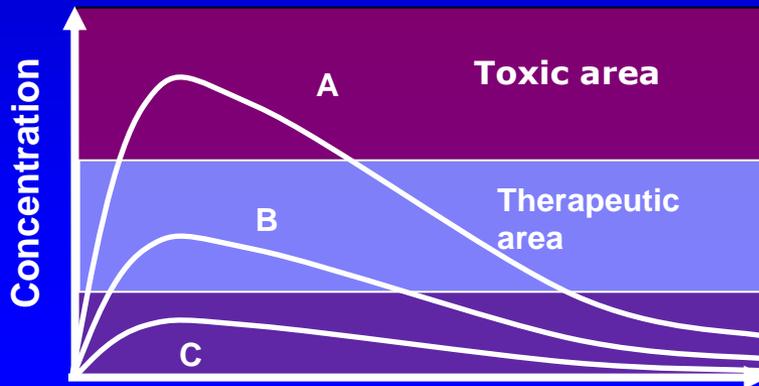


CYP2C19

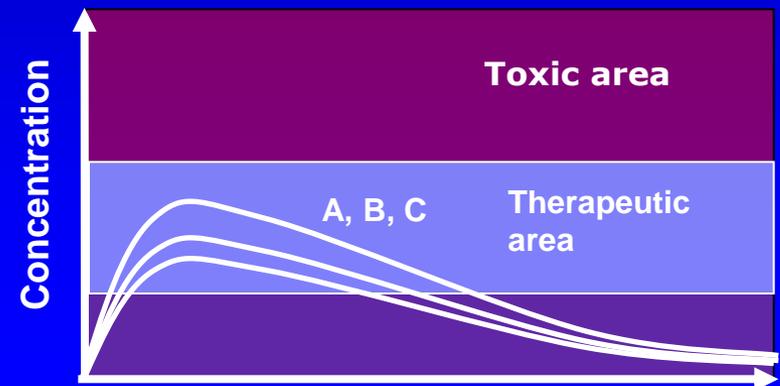
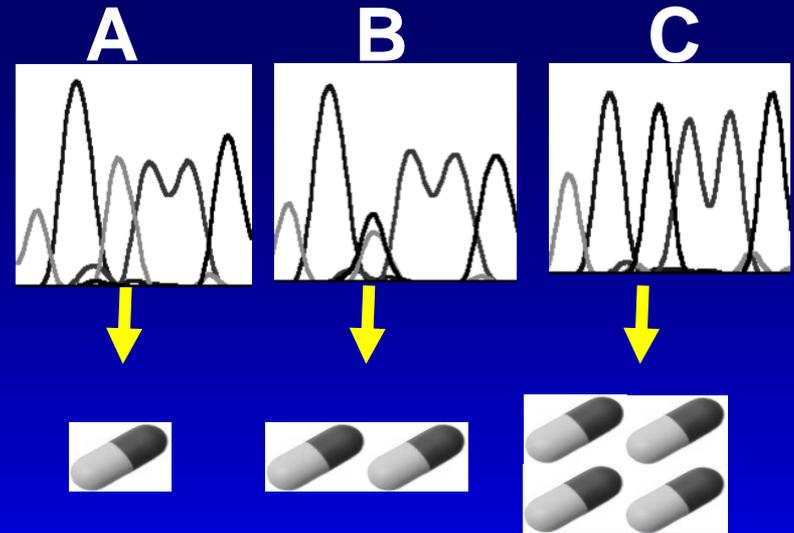


Персонализация фармакотерапии на основе фармакогенетического тестирования: пациенты А, В, С

Стандартный подход к выбору лекарства и его дозы



Стандартный подход к выбору лекарства и его дозы



Индивидуальные средства лечения

Примерами индивидуальных средств лечения являются некоторые зарегистрированные в США препараты для лечения рака простаты и терапии лимфомы, которые производятся из собственных клеток пациента.

Проводятся клинические испытания новых методов, основанных на терапии стволовыми клетками и клеточными продуктами (лечение аутоиммунных заболеваний, диабета второго типа, инфаркта миокарда, травм спинного мозга), генной терапии (лечение иммунодефицитов, муковисцидоза, болезни Гоше, некоторых форм рака и СПИДа).

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



ПОИСК БИОМАРАКЕРОВ НА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Metabolomics (molecules)

Метаболомика

Genomics (21,000 genes)

Геномика

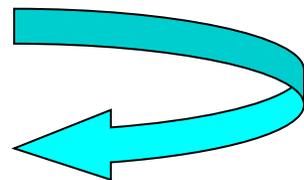
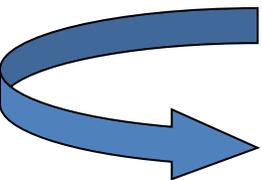
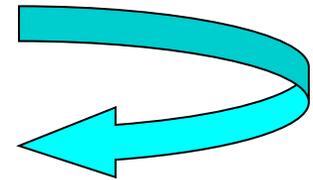
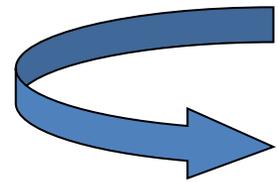
Transcriptomics (RNA - 100,000 mRNA's)

Транскриптомика

микроРНК (2000)

Proteomics (Proteins - 1,000,000 proteins)

Протеомика



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ

Deciphering Complex Disease

A systems biology approach using the SOLiD™ System

Detect and Sequence Insertions and Deletions

Discover and Quantitate Non-Coding RNA

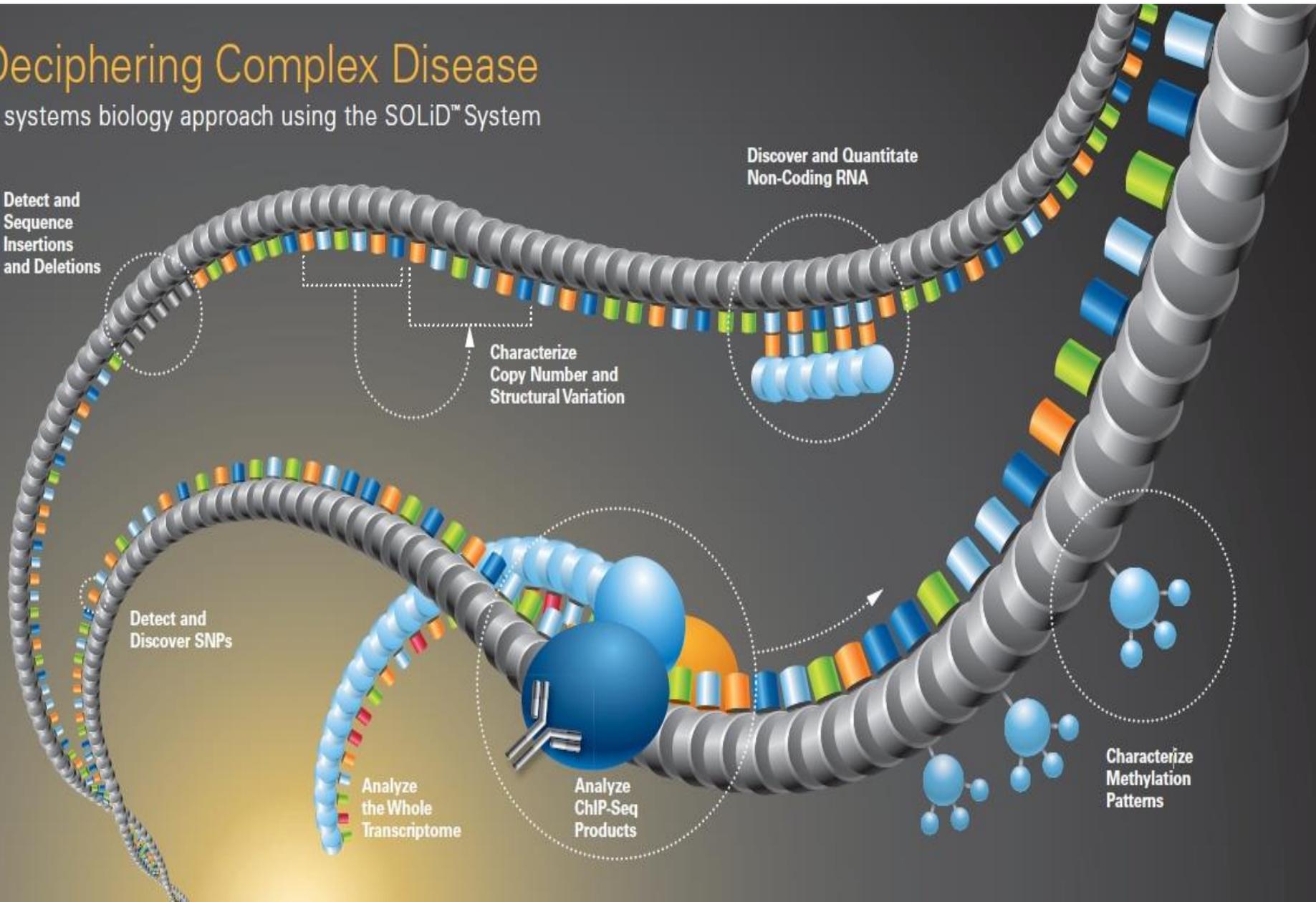
Characterize Copy Number and Structural Variation

Detect and Discover SNPs

Analyze the Whole Transcriptome

Analyze ChIP-Seq Products

Characterize Methylation Patterns



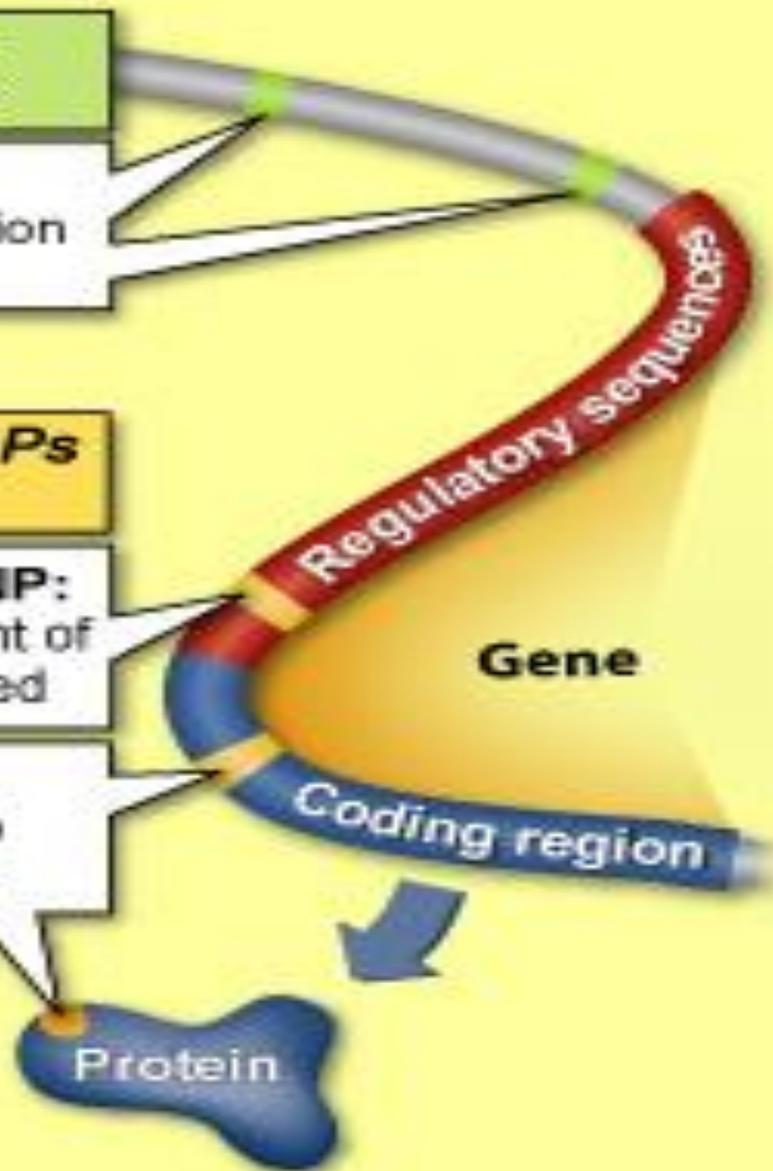
Linked SNPs
outside of gene

no effect on
protein production
or function

Causative SNPs
in gene

Non-coding SNP:
● changes amount of
protein produced

Coding SNP:
● changes amino
acid sequence

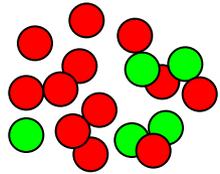


Gene

Protein

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

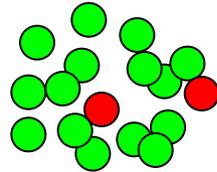
Группа больных



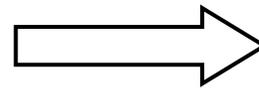
$P_{\text{больные}}$

>>

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)

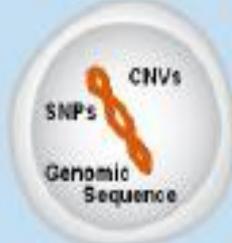
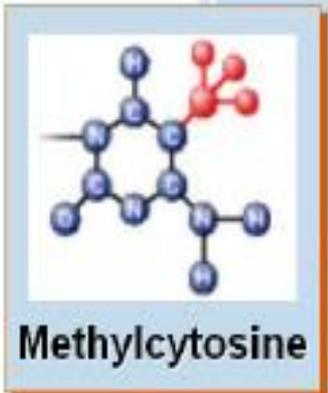
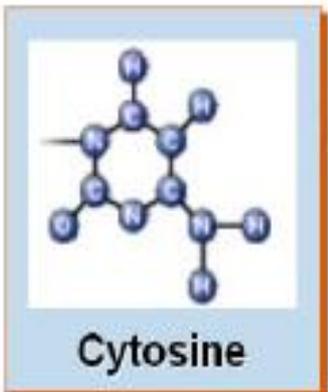
Болезнь	Наименование гена	rs	OR	OMIM	Регион
Возраст-зависимая дегенерация сетчатки	CFH	380390-C	4.60	134370	1q31
Эксфолиативная глаукома	LOXL1	382942-G	20.10	153456	15q24.1
Болезнь Крона	JL23R	10889677	2.13	607562	1p31.3
Рак яичка	KILTG	3782179	3.08	184745	12q22
		4474514	3.07		

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 метилирование, ацетилирование, убиквитинилирование (ковалентное присоединение к белку мишени множество молекул убиквитина) и фосфорилирование.

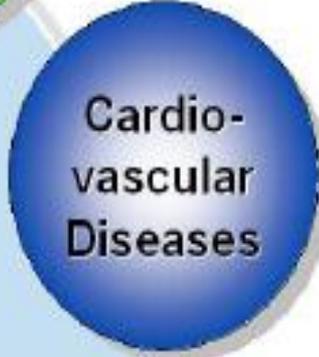
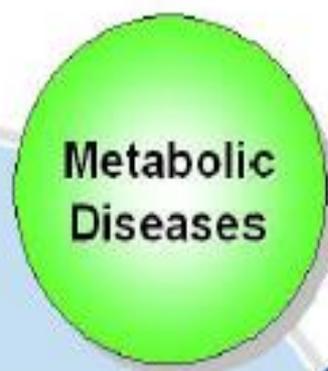
Methylation



RNA

Expression

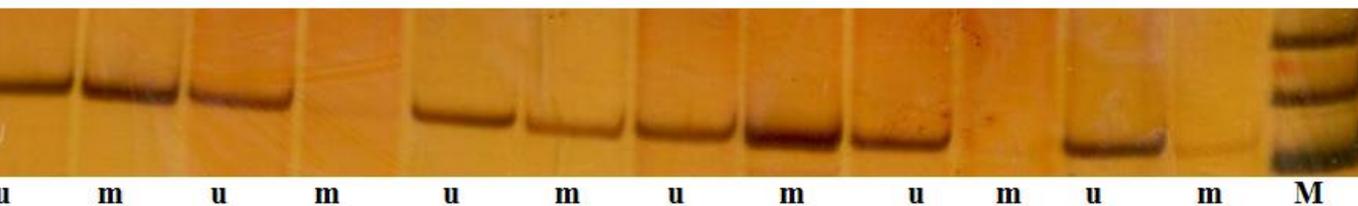
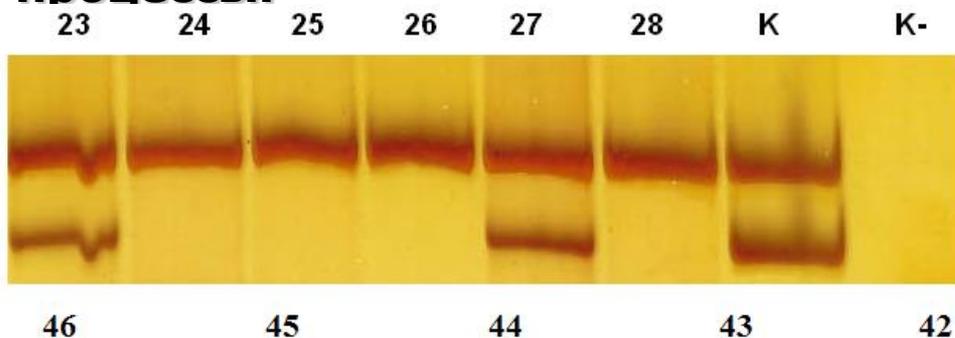
Regulation



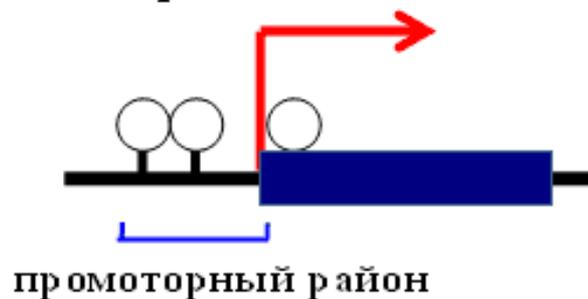
Cancer

Аномальное метилирование – раннее событие канцерогенеза

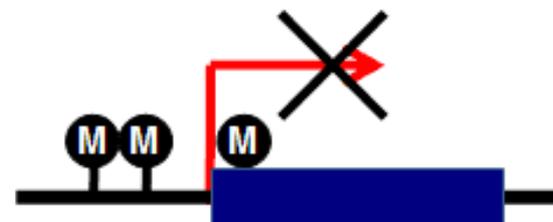
Аномальное метилирование - это метилирование промоторных районов генов супрессоров в опухоли, связанное с нарушением экспрессии и отсутствием белкового продукта, регулирующего клеточный цикл, клеточную дифференцировку, пролиферацию, апоптоз и другие процессы.



Неметилированный ген



Аномальное метилирование гена



-  экспрессия
-  метилирование
-  отсутствие метилирования

41

ВЛИЯНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ГАПЛОТИПОВ НА ОРГАНИЗМ

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

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.

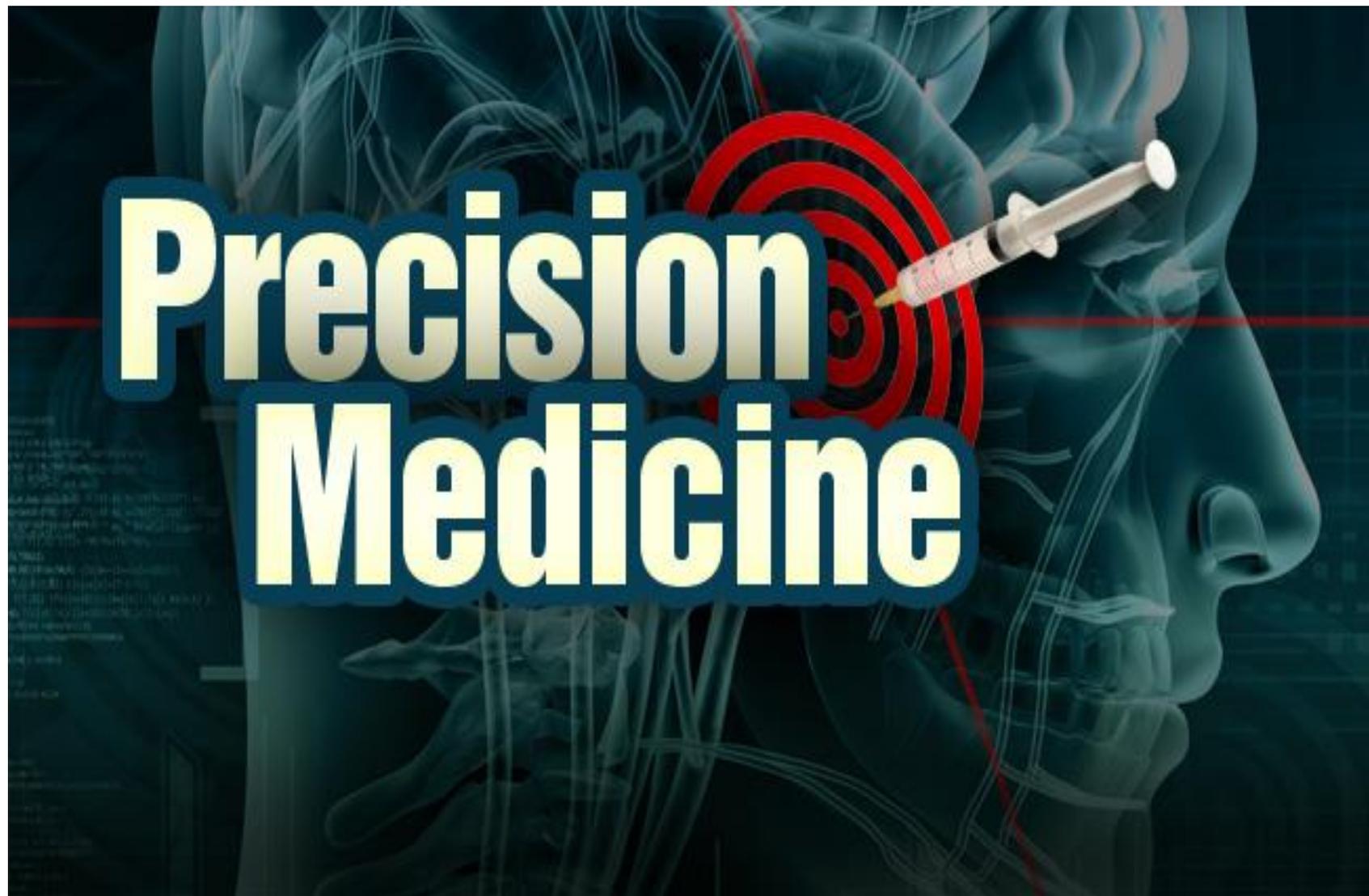
На проект "Протеом печени", который разворачивается в Китае, например, предусмотрено направить 32 миллиона долларов на два года.

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.**

ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА



ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЕ ТЕРМИНА ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА

В книге экономистов К. Кристенсена и Дж. Гроссмана «Инновационное предсказание», вышедшей в 2009 г. впервые появляется сам термин прецизионная медицина. Это событие произошло после случая с мальчиком Ником Волкером, у которого в 2 года сильно болел кишечник, а к 6 - он перенёс 160 операций. К лечению мальчика подключился Ховард Джейкоб, секвенировавший его геном и нашедший мутацию в гене XIAP, ответственную за редкий воспалительный процесс в кишечнике, который лечится трансплантацией костного мозга.

ПРЕЦИЗИОННАЯ (ТОЧНАЯ) МЕДИЦИНА 2010-2015

Национальные институты здоровья США (НИН) проводят масштабные медицинские исследования, 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 на риск развития обычных болезней**
- Внедрить технологии мобильного здоровья (mHealth), чтобы следить за действиями участников, физиологическими параметрами и состоянием окружающей среды**
- Развить новые классификации болезней и их взаимосвязей**
- Предоставить участникам исследования данные и информацию, которые улучшат их здоровье и создадут базу для испытаний направленной терапии.**

ОБЩЕЕ И РАЗЛИЧИЕ В ПОДХОДАХ ПМ И ПрМ

ОБЩЕЕ:

ОМИКсные технологии (ПМ, ПрМ)

Таргетные лекарственные препараты (ПМ, ПрМ)

Влияние факторов окружающей среды (ПМ, ПрМ)

ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА

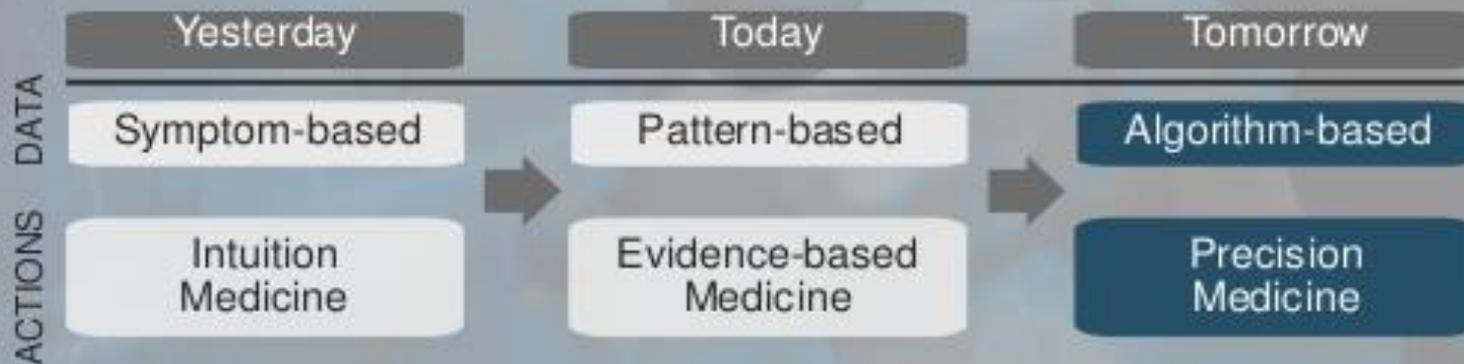
Электронная медицина (мед. карты, анкеты)

Цифровая медицина (ИИ, БД, «аватары»)

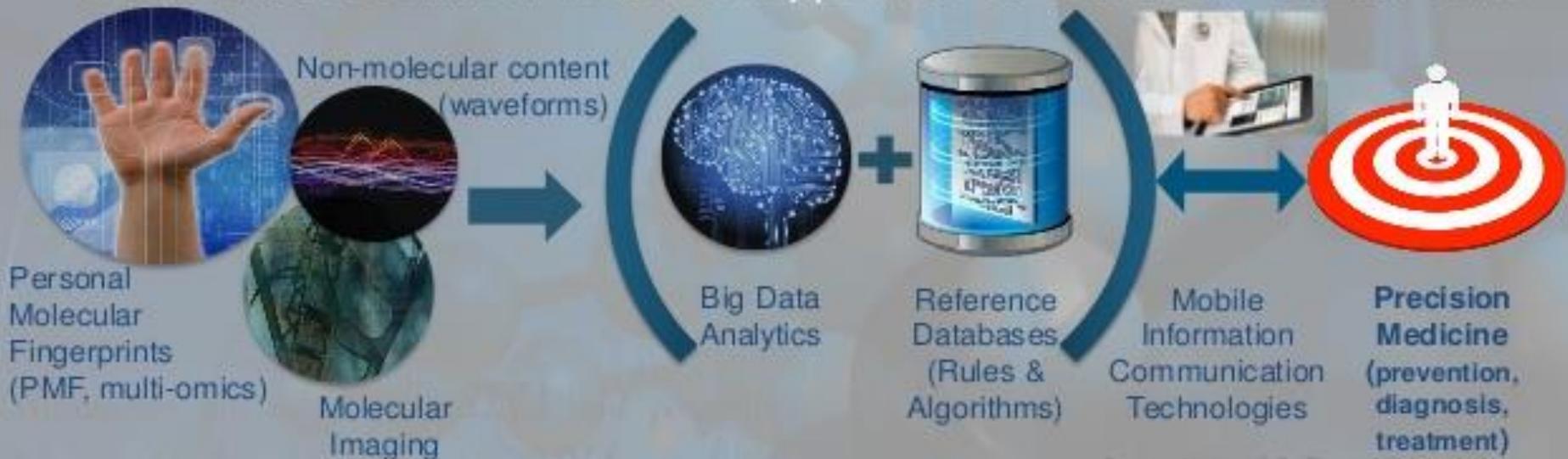
Мобильное здравоохранение (24/7, телем.)



Precision Medicine - Paradigm Shift



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



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
способ интерпретации
огромных массива данных**

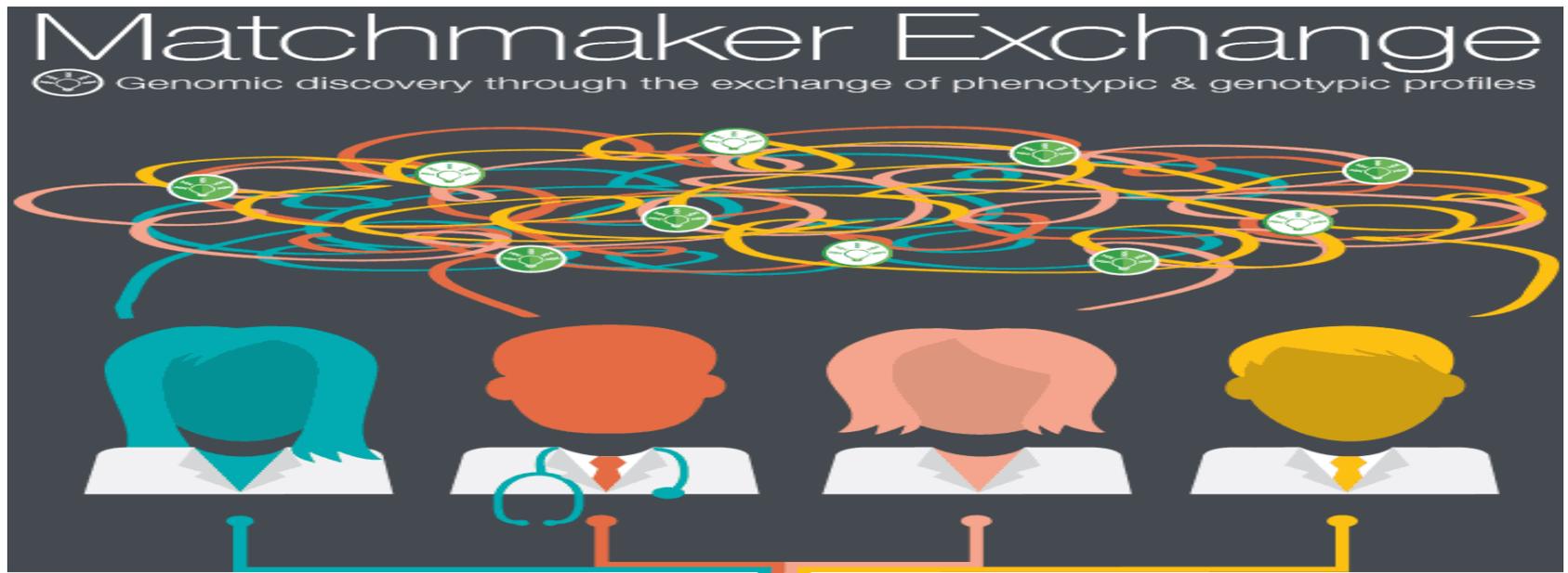
КРУПНЕЙШАЯ БАЗА ДАННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ (Великобритания, 2015 г.)



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. 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.

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.

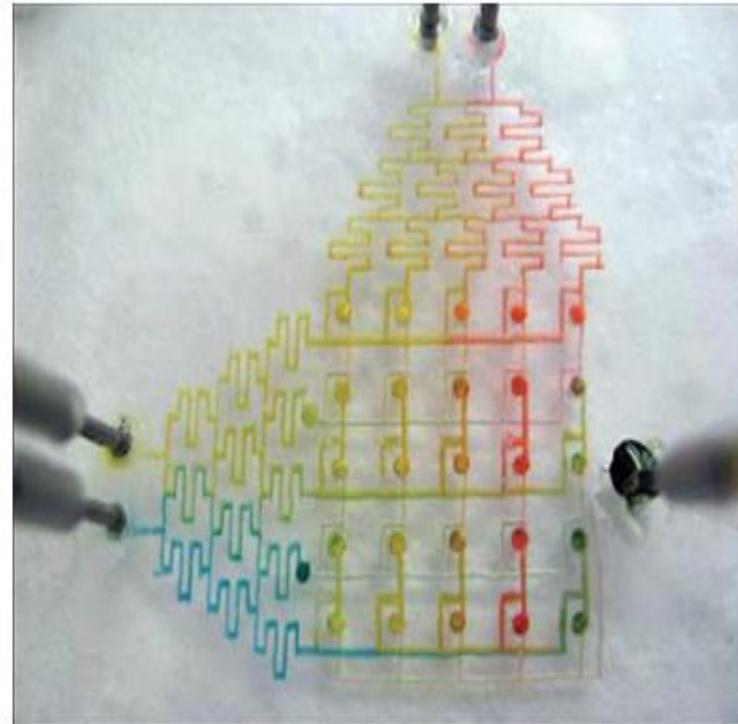
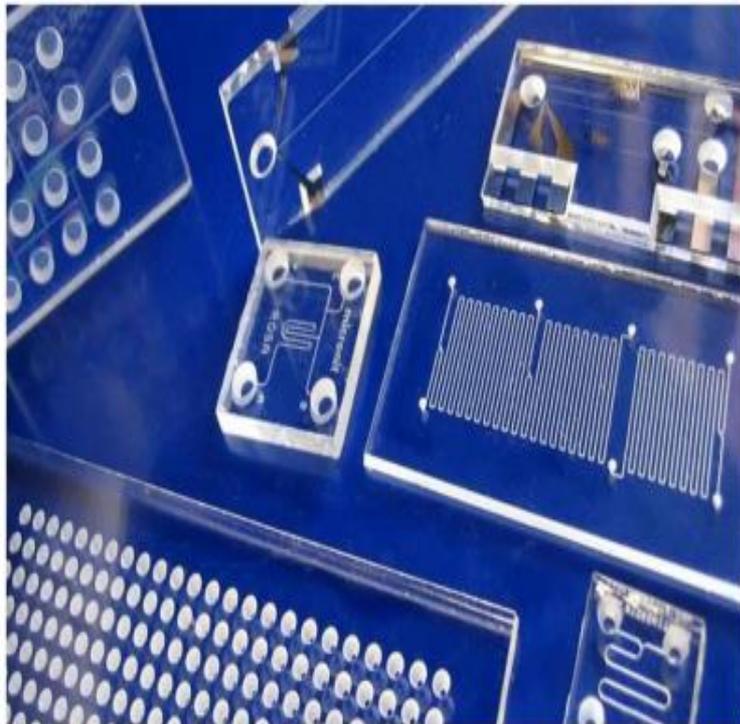
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ МОБИЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

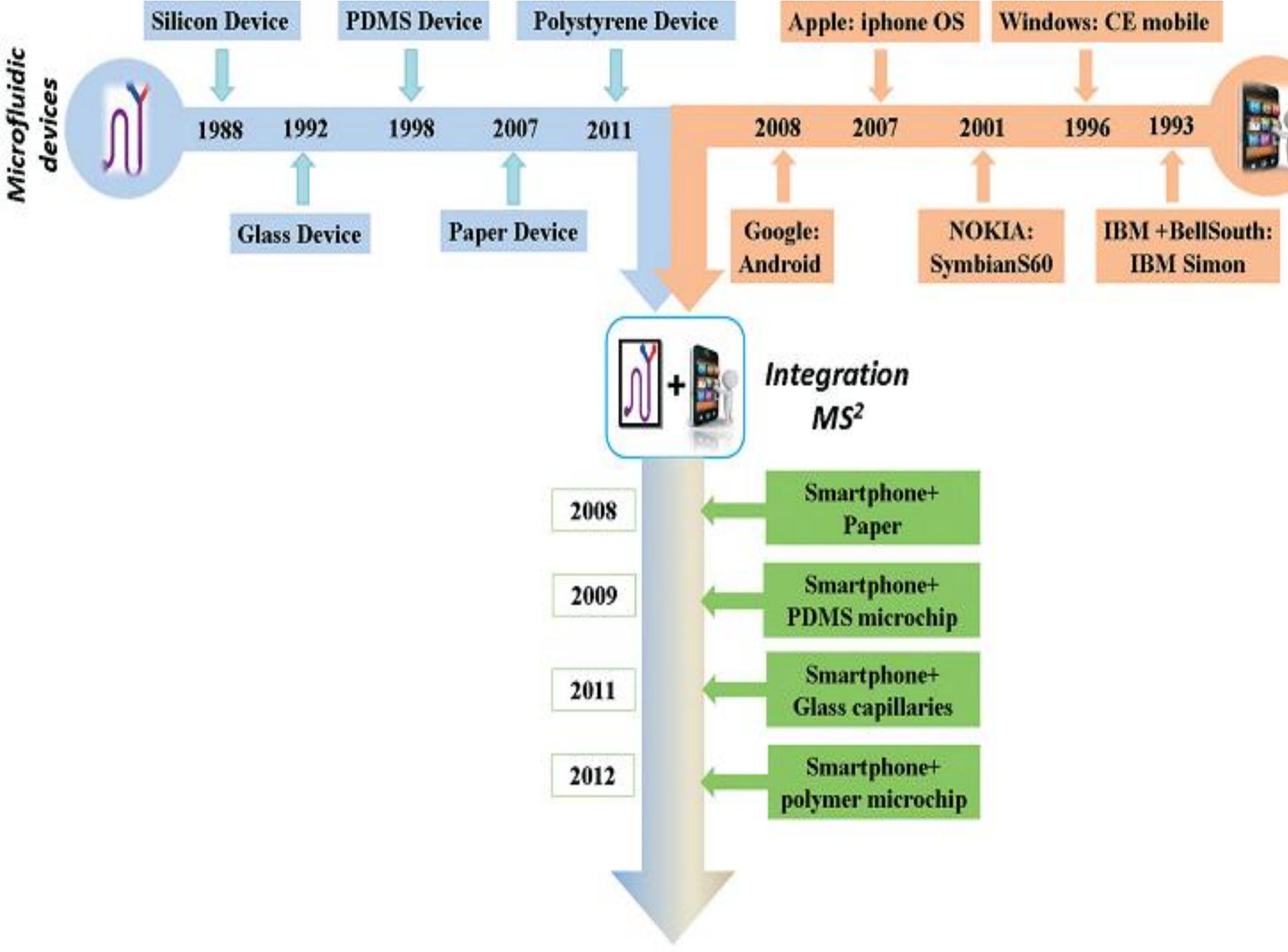
**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА.
Т.2. Лабораторные технологии.**

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 MS²

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

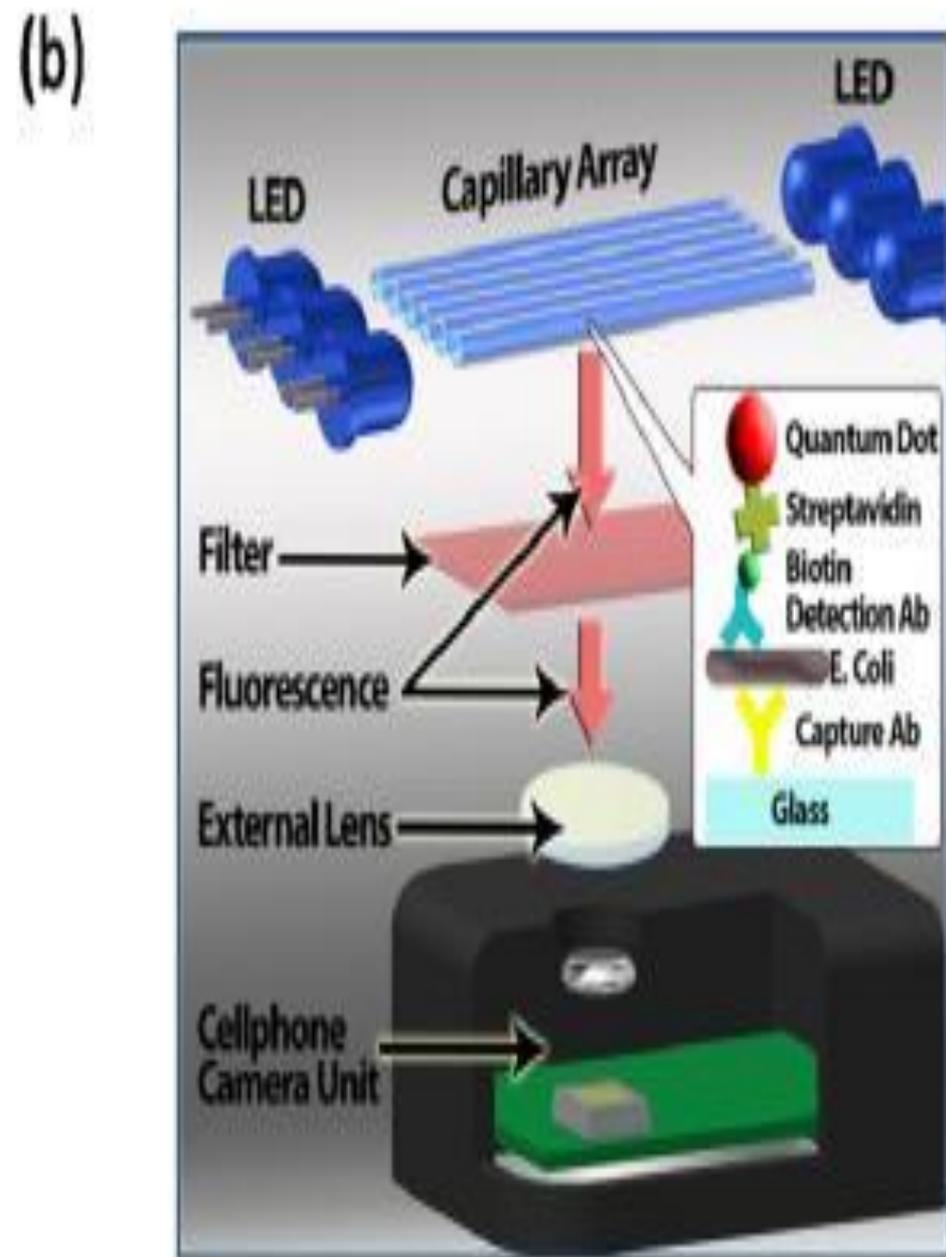
Сначала микрофлюидные приборы производили из силикона (1988 г.), стекла (1992 г.), затем и из термопластика и чиповой бумаги (2007 г.). Указанные материалы в созданных микроканальцах под действием капиллярных сил обеспечивают движение растворов, реагентов и анализируемых образцов.

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.



Мобильные устройства мониторинга сахарного диабета

Созданный клейкий накожный пластырь определяет уровень глюкозы в крови (была обнаружена корреляция между уровнями глюкозы крови и пота). Пластырь включает в себя датчики 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 постоянно измеряют уровень глюкозы в слезной жидкости пациента и раз в секунду передают информацию на смартфон или планшет. 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.

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

И В ТОМ ЧИСЛЕ

(хочется верить, что главным образом)

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

**«По-настоящему образован лишь тот, кто
научился учиться и меняться»**

американский психолог

Кадры для реализации Концепции

Механизмы реализации Концепции также должны предусматривать совершенствование подготовки и повышения квалификации кадров по актуальным направлениям медицинской науки, смежных областей, таких как молекулярная биология и генетика, клеточная биология, биоинформатика, математическая статистика, а также других естественных наук, учитывая междисциплинарность современных исследований в интересах развития предиктивной, превентивной и персонализированной 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 Data.

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!

