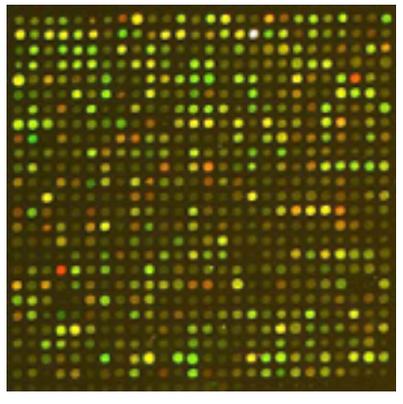
Research summer school in statistical omics

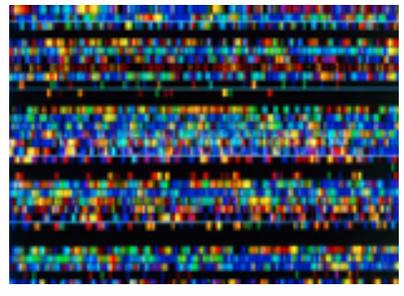
For undergraduate and master students

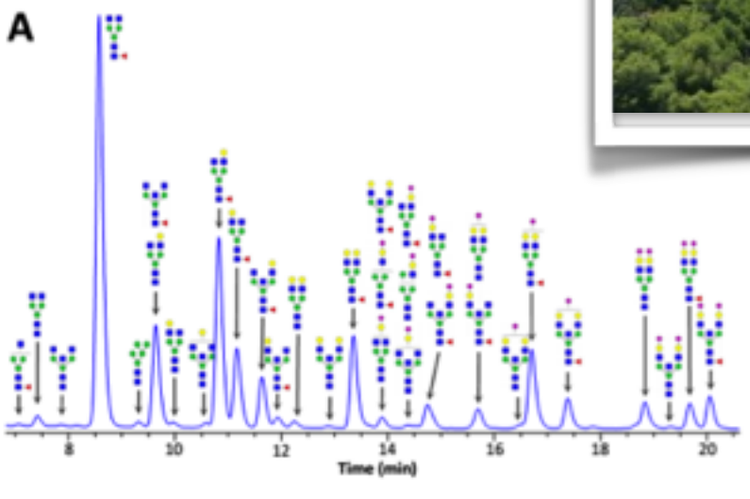
Aug 1-15, 2014, Split, Croatia

Application deadline: April 30, 2014

http://school.statisticalomics.org







29 апреля 16:00
Конференц-зал ИЦИГ

Публичная лекция Юрия Аульченко

Блеск и нищета предиктивной медицины

или

история болезни предсказанной заранее

29 апреля 16:00
Конференц-зал ИЦИГ

Публичная лекция Юрия Аульченко

Блеск и нищета предиктивной медицины

или

история болезни предсказанной заранее

Обзор доклада

- Предмет предиктивной медицины
- Основные характеристики тестов
- Блеск предиктивной медицины
- Caveat emptor!
- Выводы

Предиктивная медицина

- Предиктивная медицина предсказывают вероятность будущего заболевание с целью принятия превентивных мер
- Генетическое тестирование занимает особенную роль в предиктивной медицине, поскольку предсказание на основании генотипа является наиболее долгосрочным

$249
Love is no coincidence!
Order a GenePartner Test
Dating Sites & Matchmakers

Your DNA, Endless Possibilities.
$299

Doctor Feelgood
Silver Bullet

?

$1100
deCODE your health

Тестирование

- Имеется модель, которая на основании некоторых данных предсказывает вероятность развития заболевания
- Если риск больше некого порогового значения, мы считаем, что *тест положительный* (предсказывает, что болезнь разовьется)

Обзор доклада

- Предмет предиктивной медицины
- **Основные характеристики тестов**
- Блеск предиктивной медицины
- Caveat emptor!
- Выводы

Хорош ли тест...

Хорош ли тест...

- ... детектирующий 100% больных?

Хорош ли тест...

- ... детектирующий 100% больных?
- ..., который всегда правильно классифицирует здоровых?

Хорош ли тест...

- ... детектирующий 100% больных?
- ..., который всегда правильно классифицирует здоровых?
- ..., который прав в 99.9% случаев?

Основные характеристики

- Чувствительность: какую долю больных тест детектирует корректно?
- Специфичность: какую долю **здоровых** тест детектирует корректно?

Основные характеристики

		Жизнь	
Тест		**a**	**b**
		c	**d**

- Чуствительность = = a/(a+c)
- Специфичность = = d/(b+d)
- Всегда “да”: Ч=100%, С=0%
- Всегда “нет”: Ч=0%, С=100%

C-statistics / AUC

- Если дана пара больной-здоровый, с какой частотой тест проволит правильную классификацию? (интеграл по всем пороговым значениям)

- C = 0.5 бесполезеый тест (кидание монеты)
- C < 0.7 слабый тест
- C > 0.8 хороший тест

Моногенные признаки

- Редкие мутация всегда (*или* почти всегда) приводит к заболеванию
- Не все мутации могут быть нам известны!

Моногенные признаки

- Редкие мутации всегда (или почти всегда) приводит к заболеванию
- **Специфичность теста близка к 100%**
- Не все мутации могут быть нам известны!
- **Чуствительнось ≤100% - в зависимости от признака (сколько неизвестных мутаций) и используемой технологии (какие известные мутации определяются)**

Сложные признаки

- Мутации (из которых нам известна *лишь* часть) *повышают риск* заболеванию; этот риск также модифицируется средой
- Верхняя граница C-статистики определена наследуемостью признака
- **Специфичность <100%**
- **Чуствительнось <100%**

Медицинская ценность (medical utility)

- ... можно *ли* предотвратить болезнь?
- ... излечима *ли* она?
- ... какое *лечение*? (цена, качество…)

- Фенилектонурия vs болезнь Альцгеймера

Обзор доклада

- Предмет предиктивной медицины
- Основные характеристики тестов
- **Блеск предиктивной медицины**
- Caveat emptor!
- Выводы

Клиническая генетика

- Фенилкетонурия
- Синдром Дауна
- Большой набор моногенных заболеваний
- Семейные формы рака молочной железы
- Синдром Линча
- ...

Клиническая генетика

- Фенилкетонурия
- Синдром Дауна
- Большой набор моногенных заболеваний
- Семейные формы рака молочной железы
- Синдром Линча
- …

По показаниям!!!

Фармакогенетика

Genetic variants can determine whether a treatment harms or heals.

Condition	Gene or variant	Action
Cystic fibrosis	*CFTR-G551D* (plus eight other variants)	Select medication only effective in patients carrying the variants.
HIV	*HLA-B*5701*	Avoid HIV drug abacavir. Select alternate medication that is less toxic to patient.
Melanoma	*BRAF V600E/K* and similar variants	Select medication that is only effective in patients carrying the variants.
Lung cancer	*EGFR*	Select medication that is only effective in patients carrying key mutations.

… десятки достоверных тестов

Экзомное ресиквенирование

Table 1: Conditions, genes, and variants recommended for return of incidental findings in clinical sequencing

Phenotype	MIM-disorder	PMID-Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM-gene	Inheritance[a]	Variants to report[b]
Hereditary breast and ovarian cancer	604370 612555	20301425	Adult	*BRCA1* *BRCA2*	113705 600185	AD	KP and EP
Li–Fraumeni syndrome	151623	20301488	Child/adult	*TP53*	191170	AD	KP and EP
Peutz–Jeghers syndrome	175200	20301443	Child/adult	*STK11*	602216	AD	KP and EP
Lynch syndrome	120435	20301390	Adult	*MLH1* *MSH2* *MSH6* *PMS2*	120436 609309 600678 600259	AD	KP and EP
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child/adult	*APC*	611731	AD	KP and EP
MYH-associated polyposis; adenomas, multiple colorectal, *FAP* type 2; colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456 132600	23035301	Adult	*MUTYH*	604933	AR[c]	KP and EP
Von Hippel–Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	*VHL*	608537	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	20301710	Child/adult	*MEN1*	613733	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400 162300	20301434	Child/adult	*RET*	164761	AD	KP

… десятки достоверных тестов имеющих медицинскую ценность

Полигенные профили по результатам SNP-arrays

- Риск аутоимунных заболеваний
- Некоторые виды рака
- Генетическая диета
- Спортивная генетика

?!

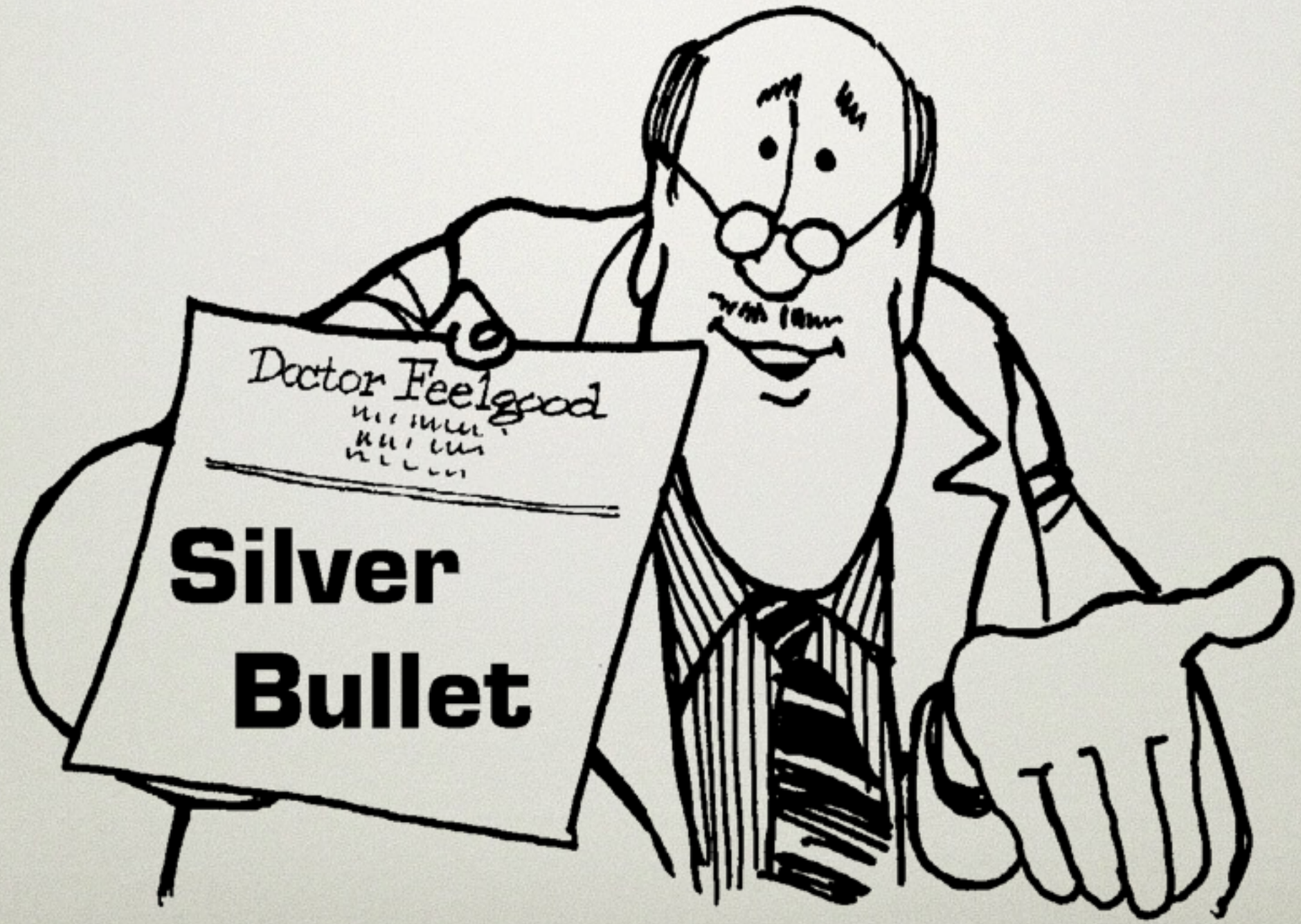
Цена: себестоимость

- $0.5 - тестирование одного полиморфизма
- $5-50 - таргетные панели
- $100-400 - полногеномные панели (SNP arrays)
- $500 - экзомное сиквенирование
- $5000 - полногеномное сиквенирование

Обзор доклада

- Предмет предиктивной медицины
- Основные характеристики тестов
- Блеск предиктивной медицины
- **Caveat emptor!**
- Выводы

Конфликт
покупатель-продавец



Некоторая болезнь...

- ... встречается с частотой 1/1000. Профилактическое лечение существует ($100). Лечение по факту - $5,000
- Маркетинговое исследование показало, что при цене теста в $10 потенциальный объем рынка составляет 1,000,000 тестов, при цене $100 - 10,000 тестов, а при цене $1000 объем рынка - 100 тестов.

Инновационная компания XYZ разработала...

- ... два генетических теста с 100% специфичностью
- Тест А имеет чувствительность 100% и его можно продавать за $1000 (при себестоимости $500).
- Тест В дешевле (его можно продавать за $100 при себестоимости $50), но его чувствительность 50% (т.е. только 50% больных детектируется)

Ожидаемые результаты в выборке из 10,000 человек

		Жизнь	
Тест A		10	0
		0	9.990

		Жизнь	
Тест B		5	0
		5	9.990

В случае неправильного диагноза...

- ... компания обязуется оплатить лечение (цена - $5000)

Какой тест наиболее экономически выгоден для компании?

... рассматриваем это как алгебраическую задачу, принимая в расчет только одноразовую выгоду, а не морально-этические и прочие соображения!

- A: (1,000-500)*100 = 50,000

- A: (1,000-500)*100 = 50,000
- B: (100-50)*10,000 - 5*5,000 = 475,000

- A: (1,000-500)*100 = 50,000
- B: (100-50)*10,000 - 5*5,000 = 475,000

- A: (1,000-500)*100 = 50,000
- B: (100-50)*10,000 - 5*5,000 = 475,000
- C: (10-0)*1,000,000 - 1,000*5,000 = 5,000,000

- A: (1,000-500)*100 = 50,000
- B: (100-50)*10,000 - 5*5,000 = 475,000
- C: (10-0)*1,000,000 - 1,000

Продавать "тест" C!

Конфликт человек-общество

Таже задача в рамках государственной экономики: **какой тест использовать в программе обязательного медицинского страхования (ОМС)**?

Учтите, что кроме оплаты *лечения*, государство в среднем недополучит $15,000 в результате ограниченной трудоспособности в период *лечения*.

- A: 500*1,000,000 + профилактика

- A: 500*1,000,000 + профилактика
- B: 50*1,000,000 + профилактика, лечение...

- A: 500*1,000,000 + профилактика
- B: 50*1,000,000 + профилактика, лечение...

- A: 500*1,000,000 + профилактика
- B: 50*1,000,000 + профилактика, лечение...
- C: 1,000 *(5,000 + 15,000) = 20,000,000

- A: 500*1,000,000 + профилактика
- B: 50*1,000,000 + профилактика, лечени...
- C: 1,000 *(5,000 + 15,000)

Не тестировать!

Итого

Итого

- Если кто-то продает тест - это вовсе не значит что он вам нужен...

Итого

- Если кто-то продает тест - это вовсе не значит что он вам нужен...

Итого

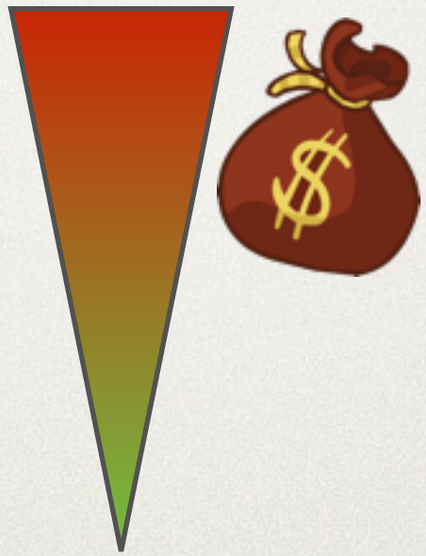
- Если кто-то продает тест - это вовсе не значит что он вам нужен...

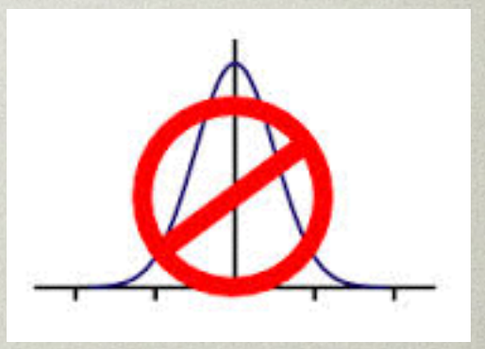
- Если тест не входит в ОМС - это не значит, что он вам не нужен!

Обзор доклада

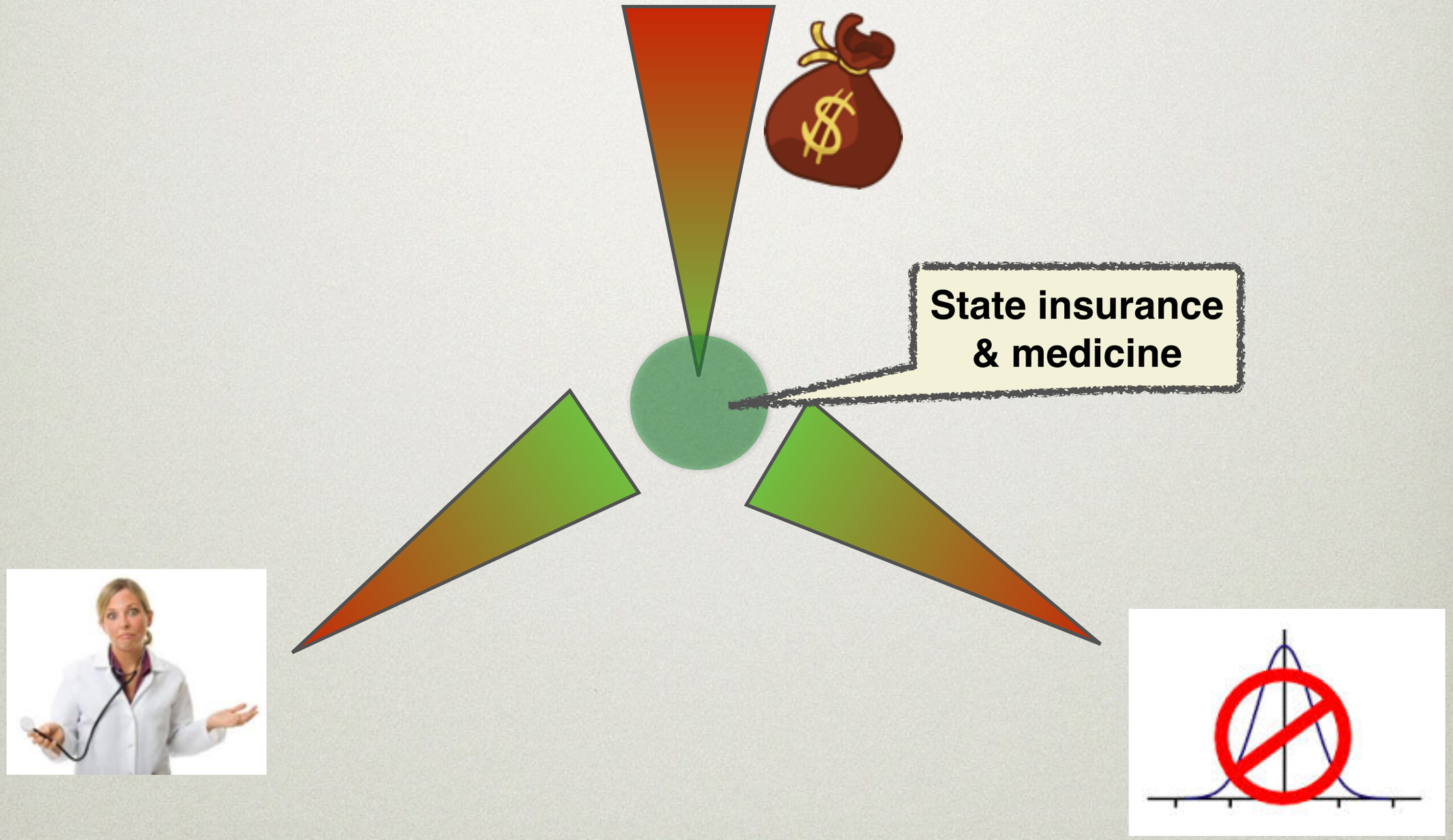
- Предмет предиктивной медицины
- Основные характеристики тестов
- Блеск предиктивной медицины
- Caveat emptor!
- **Выводы**

Суммируя сказанное

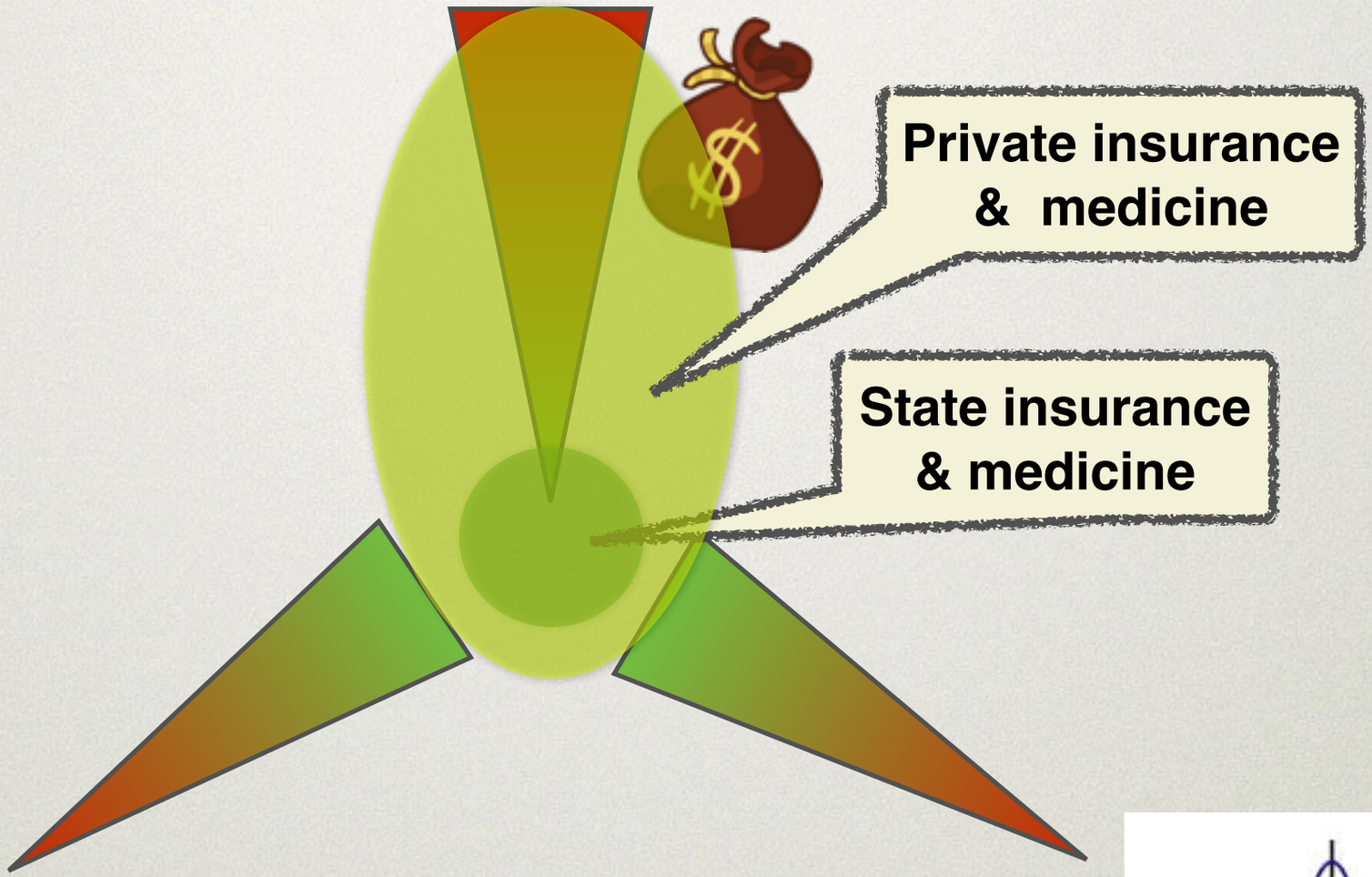


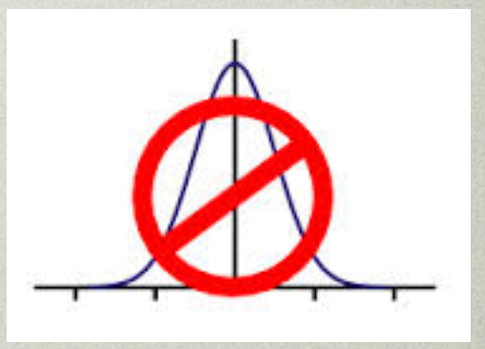


Суммируя сказанное

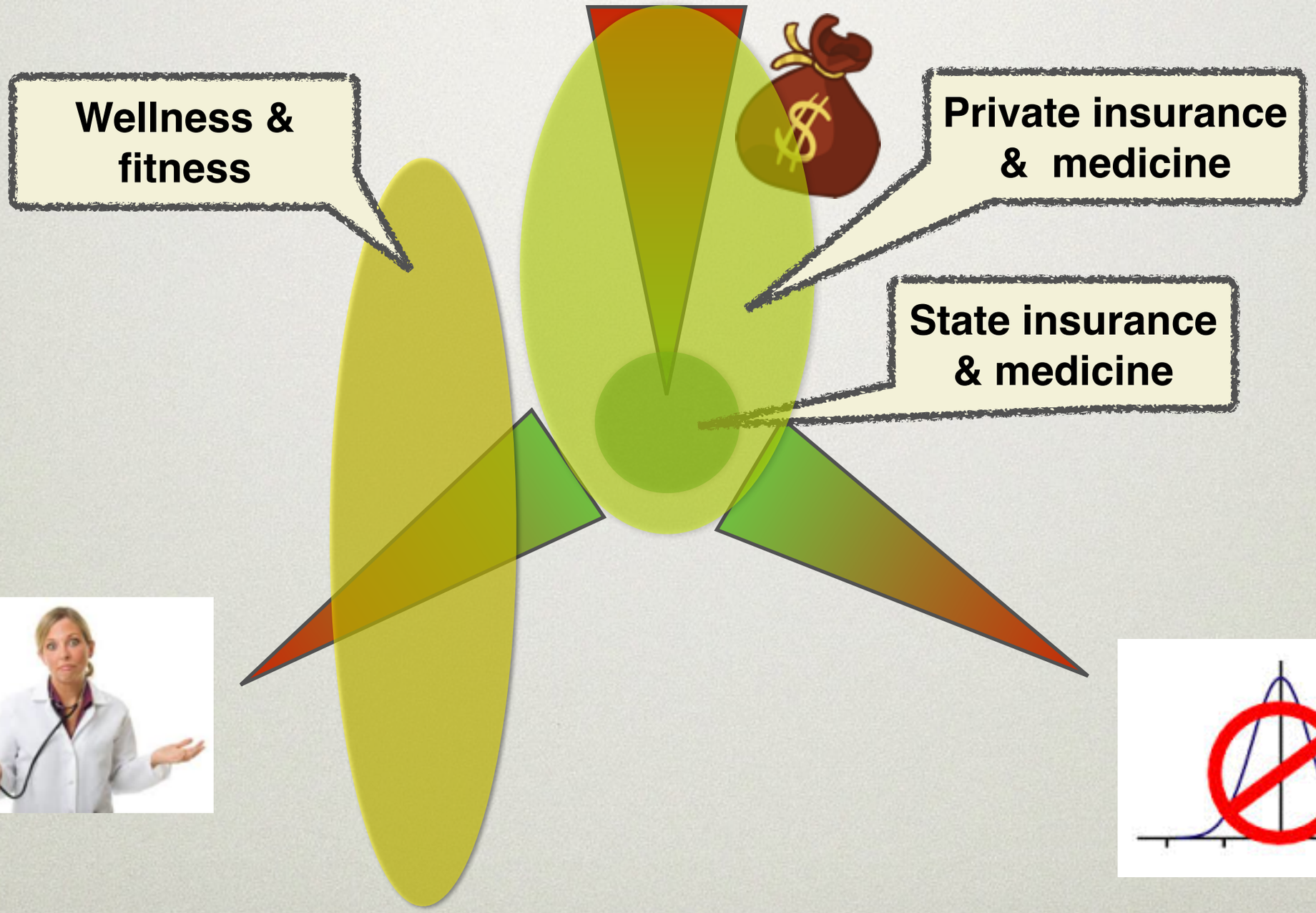


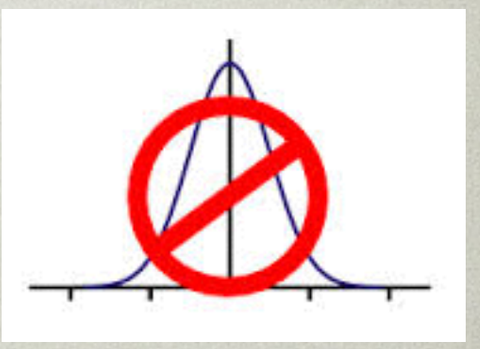
Суммируя сказанное



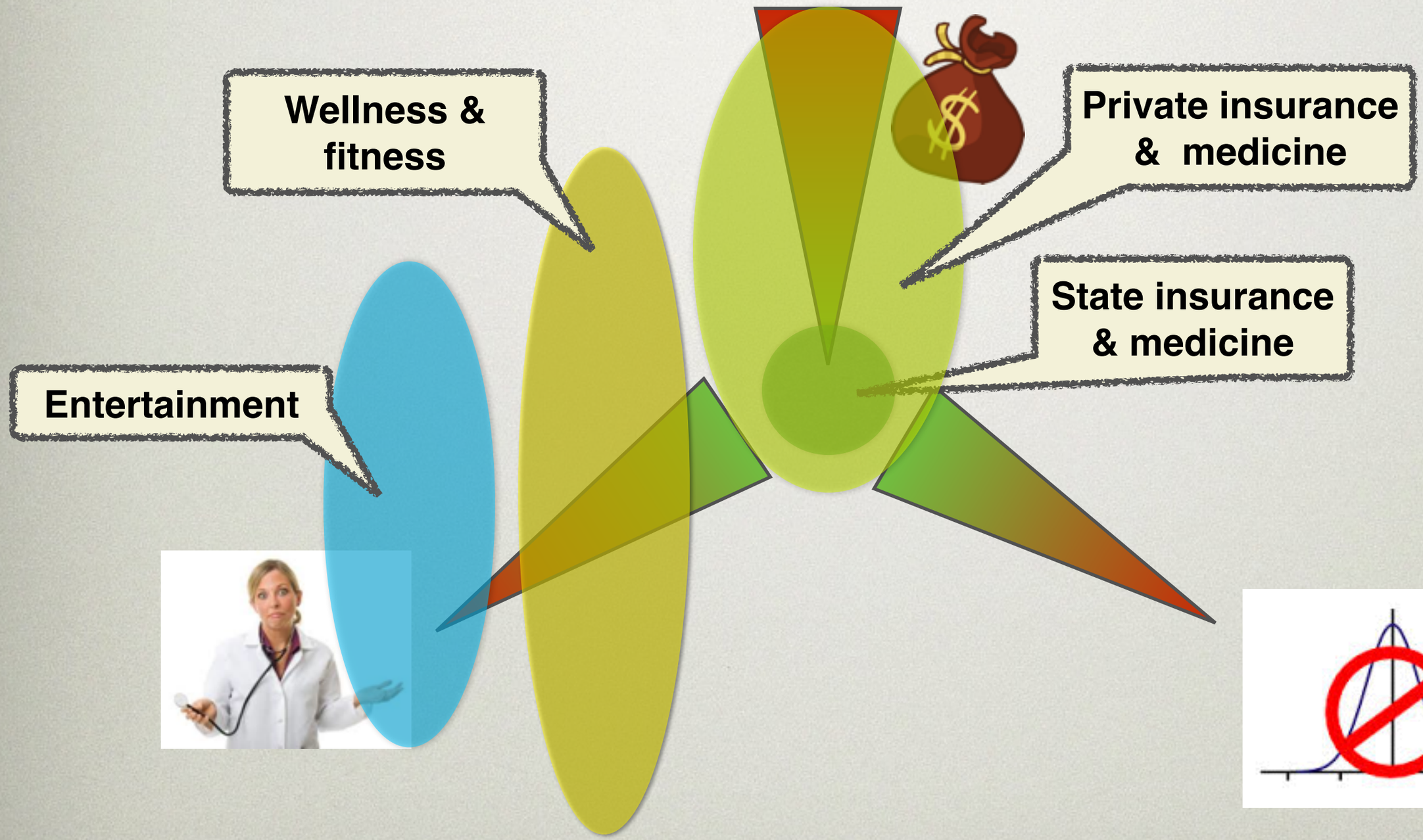


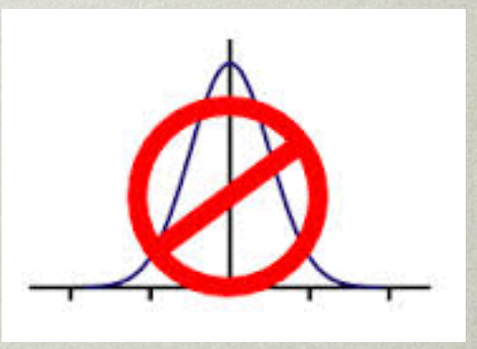
Суммируя сказанное



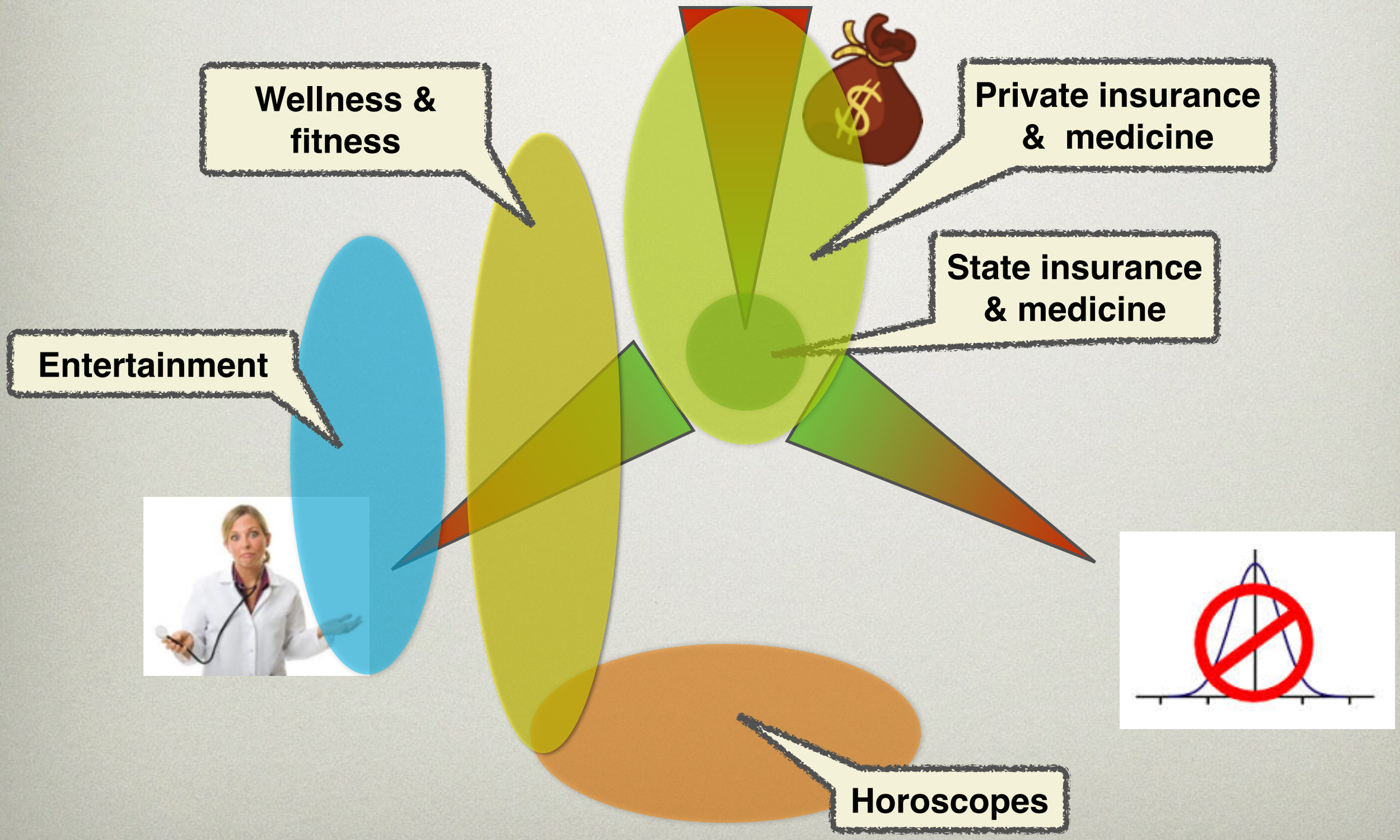


Суммируя сказанное

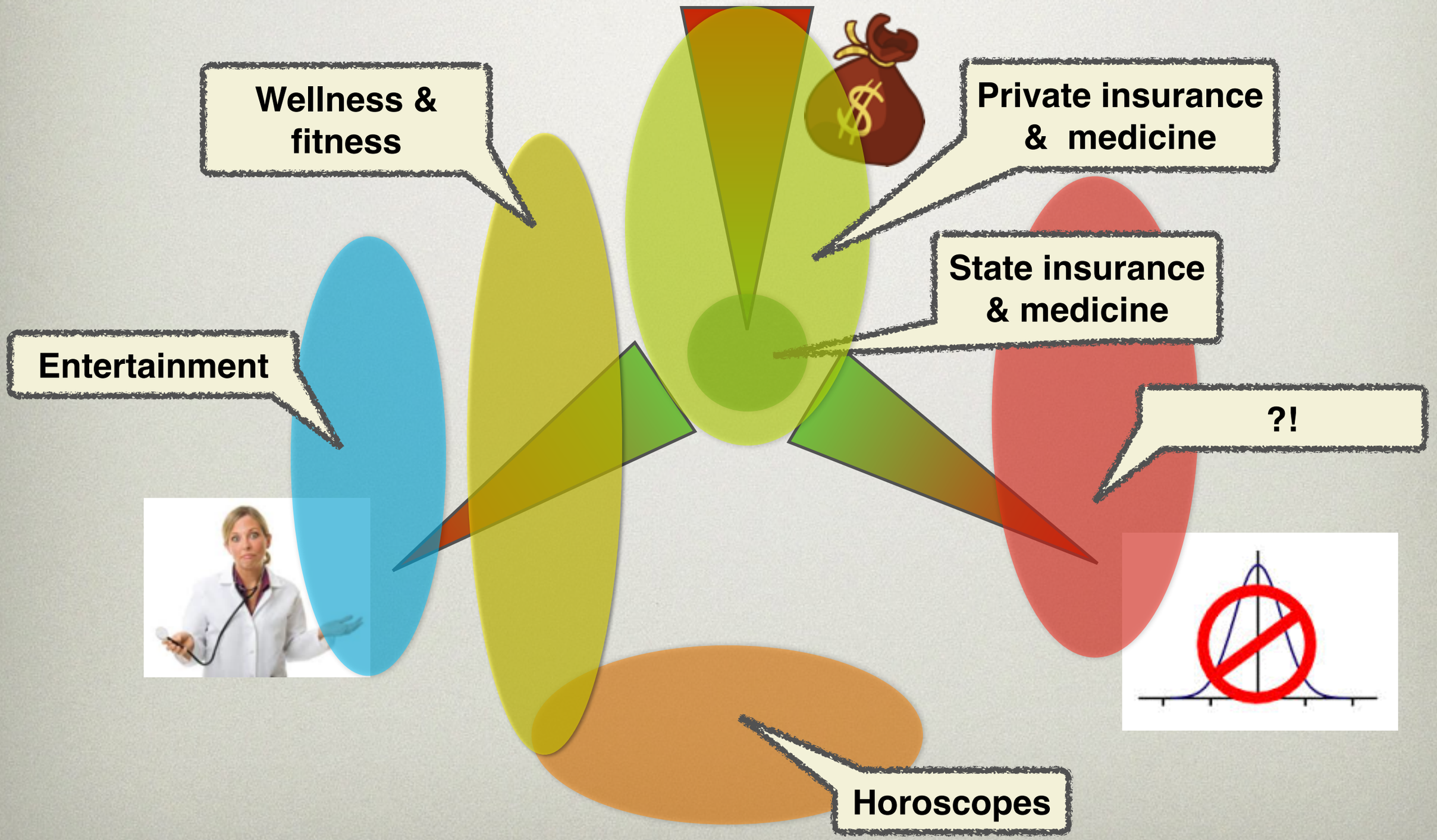




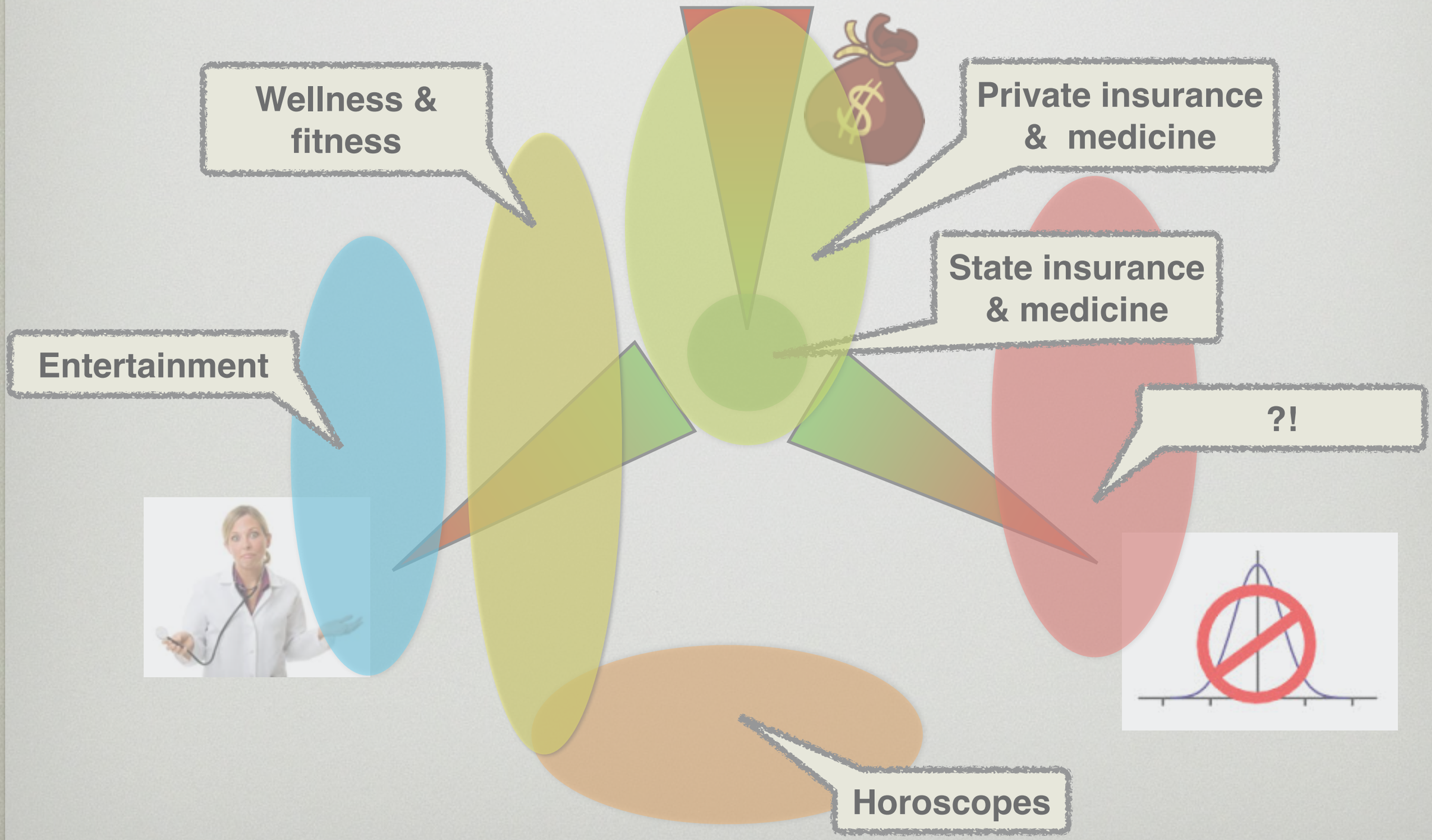
Суммируя сказанное



Суммируя сказанное



Нанося точки



Нанося т

Клиническая генетика, фармакогенетика

Wellness & fitness

Insurance & medicine

State insurance & medicine

Entertainment

?!

Horoscopes

Я т

Экзомное сиквенирование

Клиническая генетика, фармакогенетика

Wellness & fitness

Entertainment

$

State insurance & medicine

?!

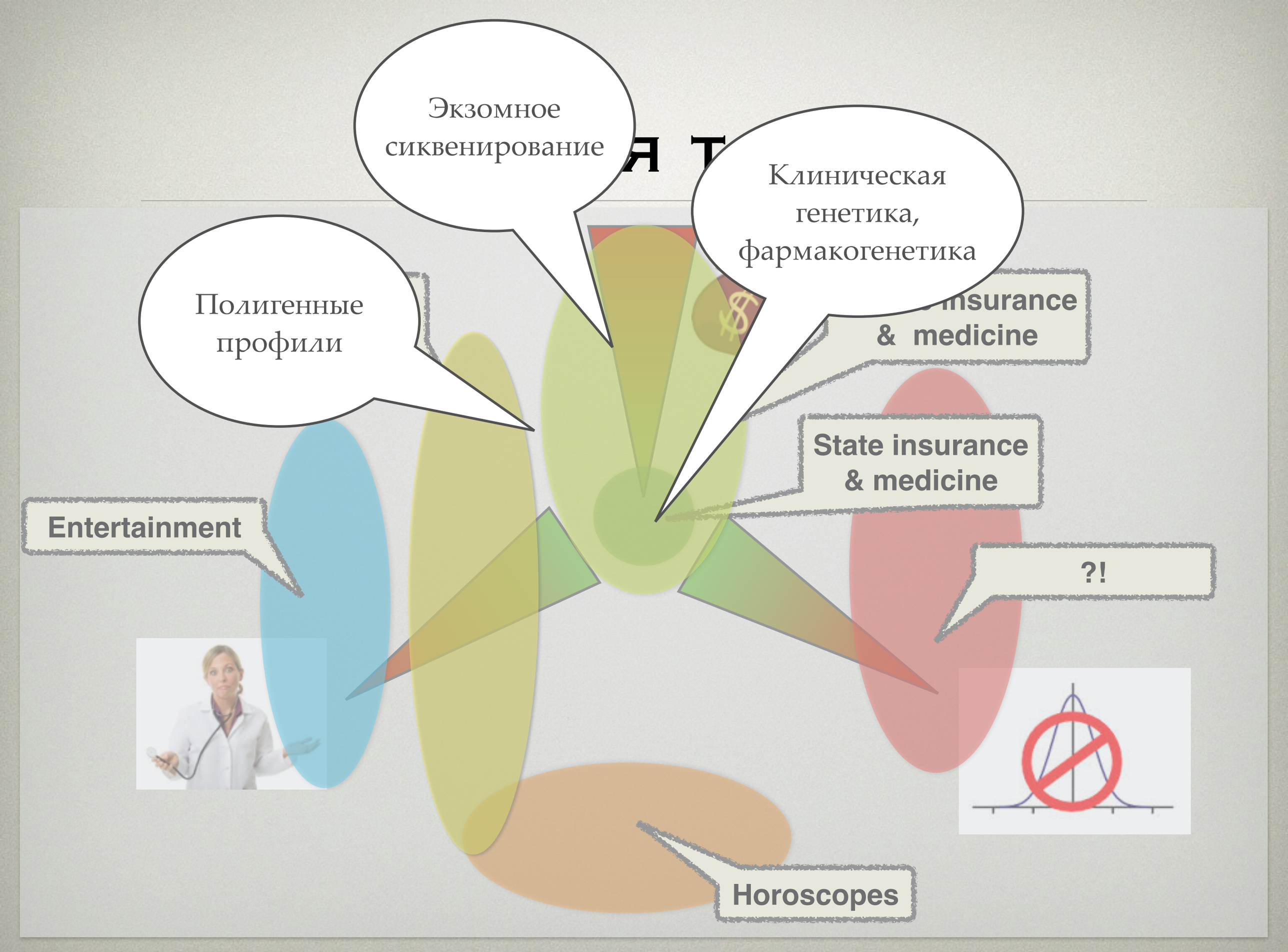
Horoscopes

…я т…

Экзомное сиквенирование

Клиническая генетика, фармакогенетика

Полигенные профили



…я т…

Экзомное секвенирование

Клиническая генетика, фармакогенетика

Полигенные профили

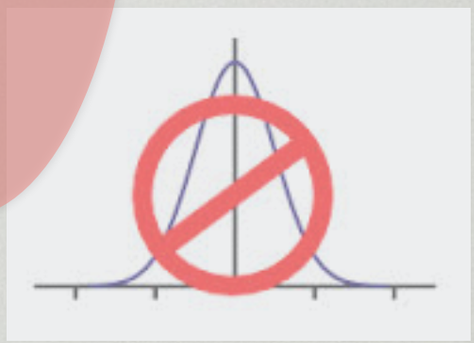
Enter…

Интерпре-тация 1

…insurance & medicine

State insurance & medicine

?!



Horoscopes

Я т

Экзомное секвенирование

Клиническая генетика, фармакогенетика

Полигенные профили

Enter

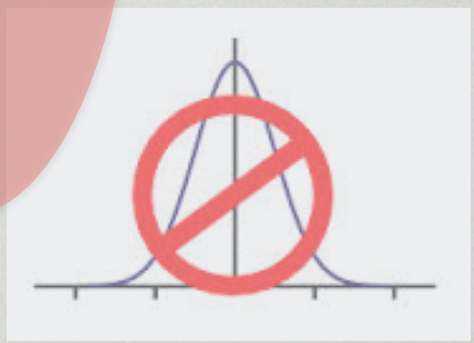
Интерпре-тация 1

Интерпре-тация 2

insurance & medicine

State insurance & medicine

?!



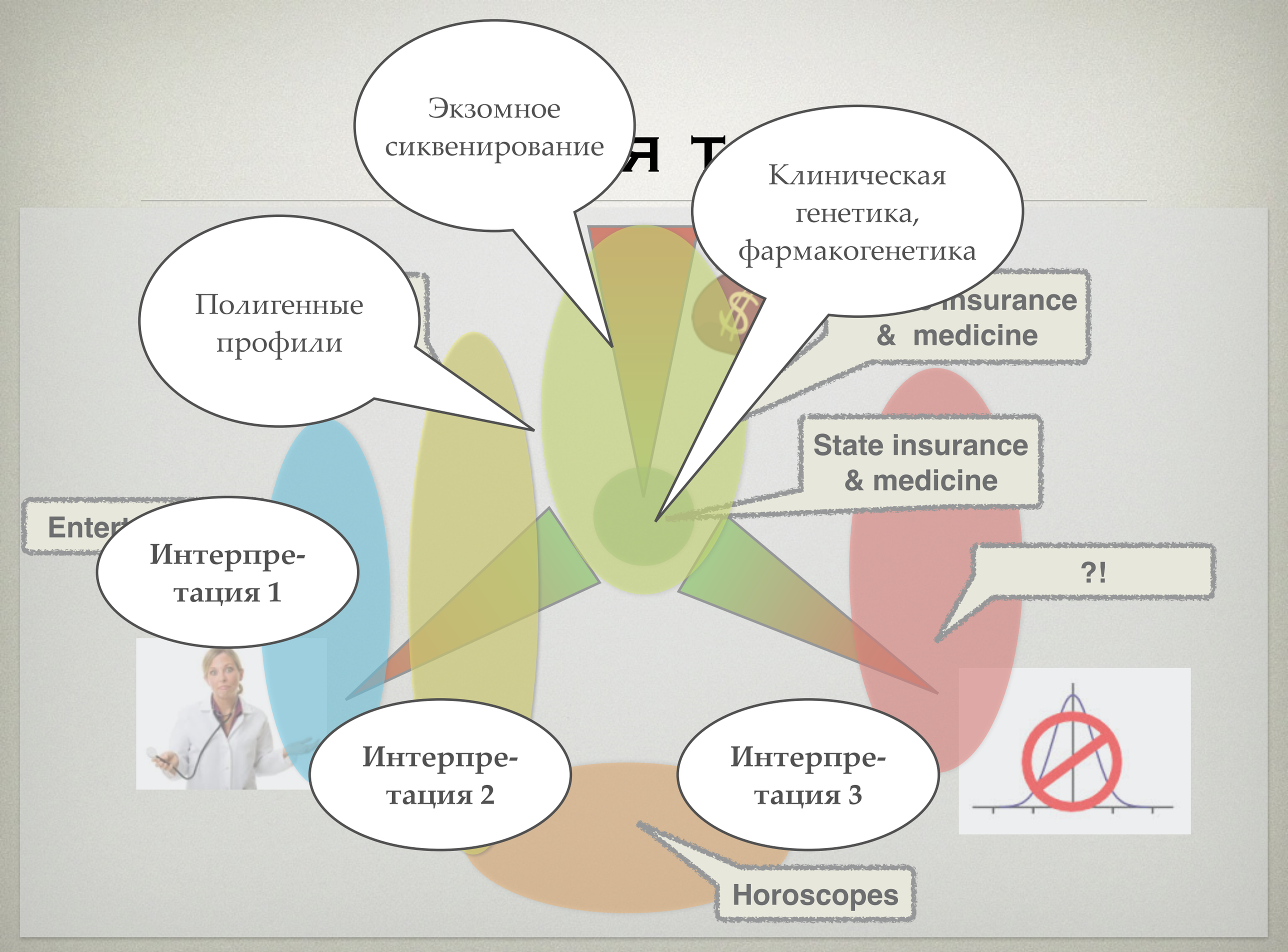
Horoscopes

Я т

Экзомное секвенирование

Клиническая генетика, фармакогенетика

Полигенные профили



…я т…

Экзомное секвенирование

Клиническая генетика, фармакогенетика

Полигенные профили

…insurance & medicine

State insurance & medicine

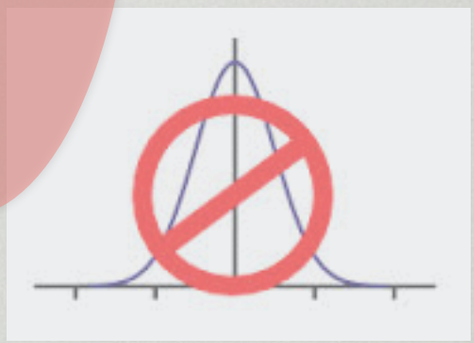
Enter…

Интерпре-тация 1

Интерпре-тация 4

Интерпре-тация 2

Интерпре-тация 3



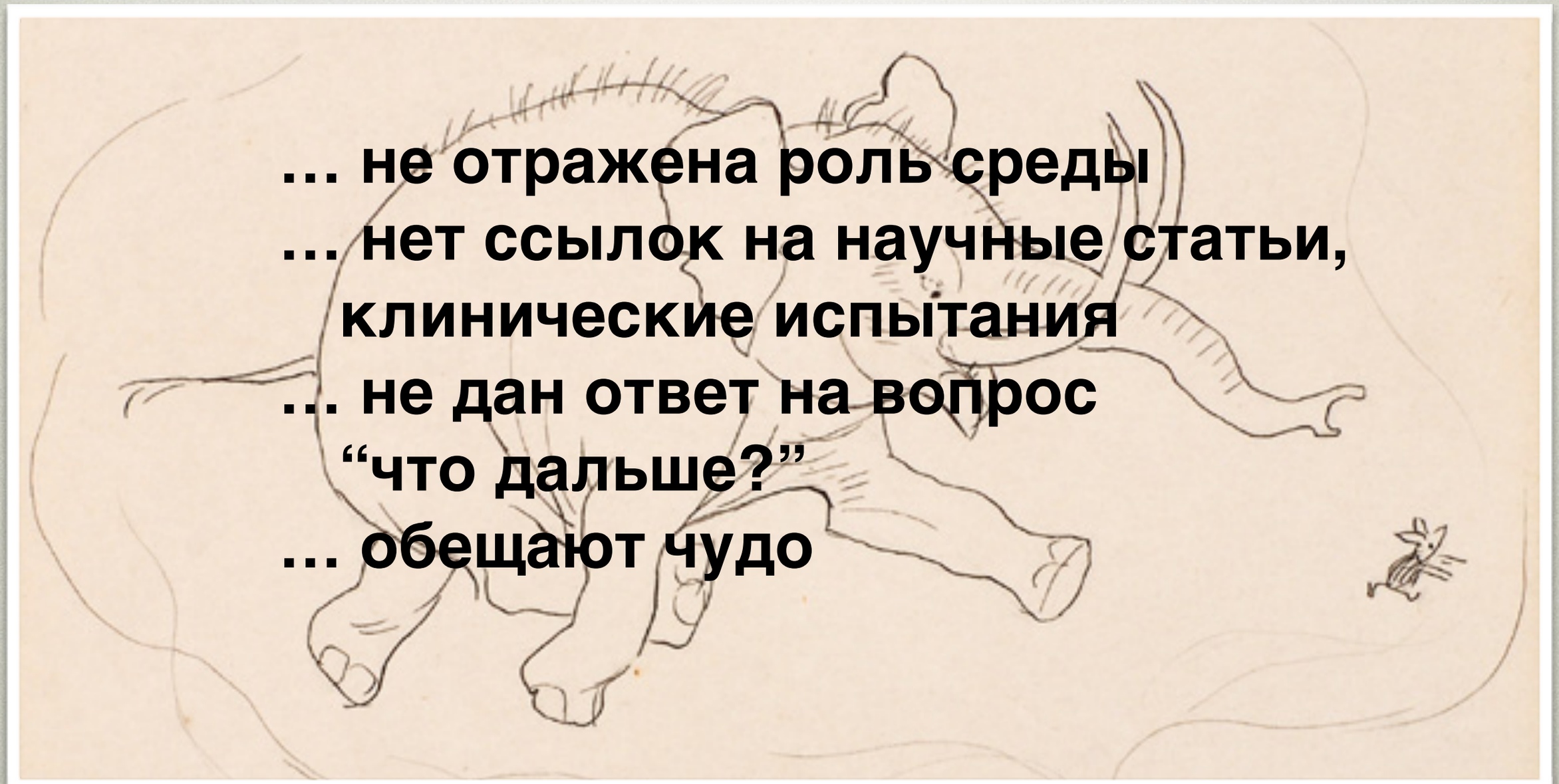
Horoscopes

- В DTC-genetics, вопрос зачастую не в том **что** продается, а **как** результаты интерпретируются

- Вопрос интерпретации нетривиален даже для специалиста…

Признаки и характеристики...

Признаки и характеристики...



… не отражена роль среды
… нет ссылок на научные статьи, клинические испытания
… не дан ответ на вопрос “что дальше?”
… обещают чудо

Science Eureka!!! Café

Поможет ли генетика победить рак и болезнь Альцгеймера? Можно ли «вычислить» генетическую болезнь? Какие алгоритмы применяются, чтобы найти полезную информацию в общем массиве генетических данных? О задачах и перспективах геномной и предиктивной медицины мы поговорим с генетиком и общепризнанным специалистом в области статистического анализа биологических данных.

Генетическое тестирование: перспективы-2012

- *Да:* редкие генетические болезни; семейные формы распространенных заболеваний; реакция на лекарственные средства
- *Возможно в течении 5-10 лет:* некоторые формы рака; аутоиммунных заболеваний
- *Может быть когда нибудь:* все остальное
- *Никогда:* болезни, определенные средой

Генетическое тестирование: перспективы-2012

- *Да:* редкие генетические болез… семейные формы распространен… заболеваний; реакция на лекарственные средства
- *Возможно в течении 5-10 лет:* некоторые формы рака; аутоиммунных заболеваний
- *Может быть когда нибудь:* все остальное
- *Никогда:* болезни, определенные средой

2014: список расширяется!

Генетическое тестирование: перспективы-2012

- *Да:* редкие генетические болез… семейные формы распространен… заболеваний; реакция на лекарст… нные средства
- *Возможно в течении 5-10 лет:* нек… формы рака; аутоиммунных заболев…
- *Может быть когда нибудь:* все остальное
- *Никогда:* болезни, определенные средой

2014: список расширяется!

2014: сроки сокращаются!

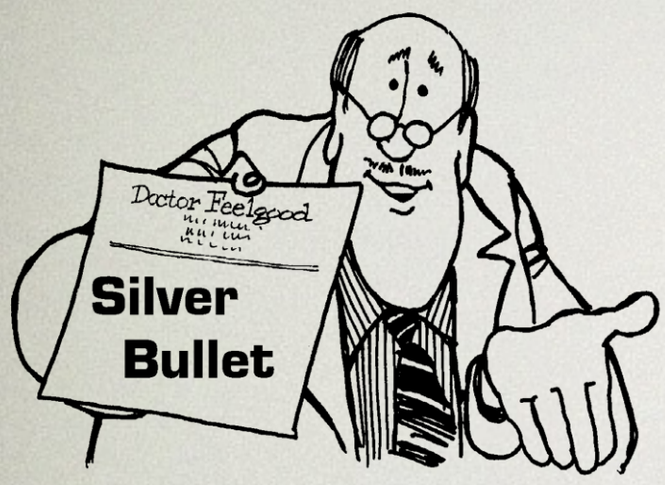
Генетическое тестирование: перспективы-2012

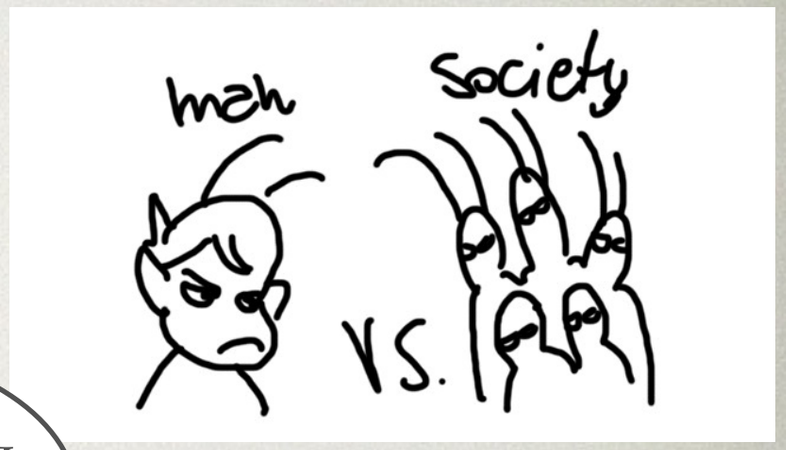
- *Да:* редкие генетические болез… семейные формы распространен… заболеваний; реакция на лекарст… нные средства
- *Возможно в течении 5-10 лет:* нек… формы рака; …ммунных заболев…
- *Может быть … нибудь:* все остальное
- *Никогда:* болезни, определенные средой

2014

2014: список расширяется!

2014: сроки сокращаются!





Экзомное секвенирование

Полигенные профили

Клиническая генетика,

Private

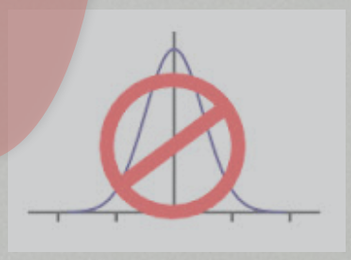
State

Интерпре-

Интерпре-

Интерпре-

Интерпре-



Апендэктомия

Уринотерапия

Апендэктомия

Уринотерапия

Традиционная

Нетрадиционная

Апендэктомия

Уринотерапия

Традиционная

Нетрадиционная

Обязательное страхование

Добровольное страхование

Личное дело

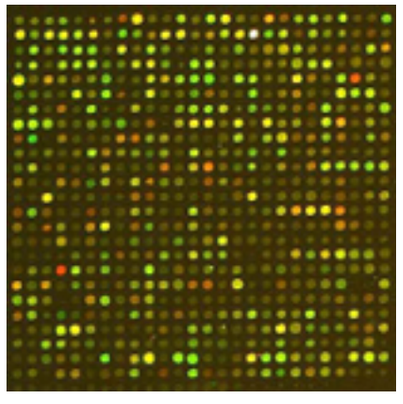
Research summer school in statistical omics

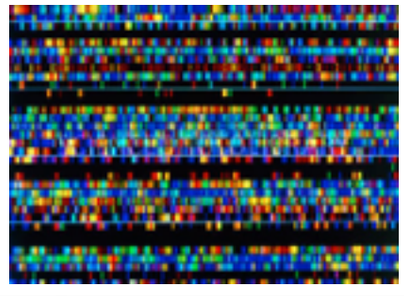
For undergraduate and master students

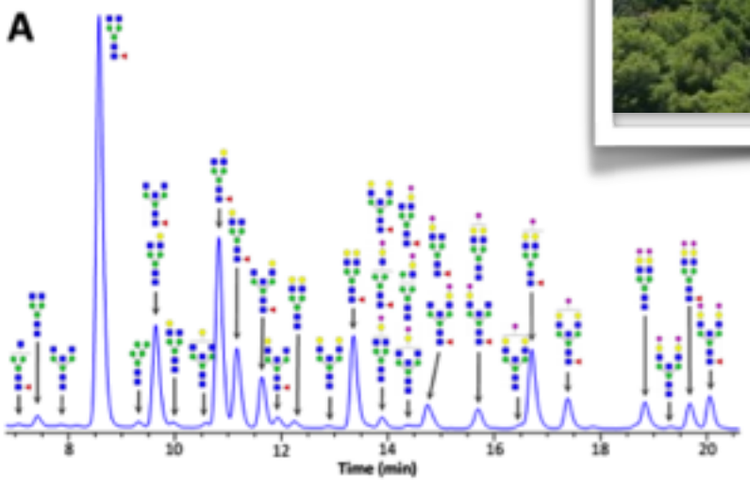
Aug 1-15, 2014, Split, Croatia

Application deadline: April 30, 2014

http://school.statisticalomics.org







ДНК-биомаркеры

- Таргетное лечение раков
- Малоинвазивные методы диагностики
- …