



Эволюция предиктивной медицины.



Saint Petersburg

В.С.Баранов



**ФГБНУ «НИИ акушерства,
гинекологии и репродуктологии
им. Д.О.Отта»**

**СПбГУ Кафедра генетики и
биотехнологии**

Санкт-Петербург



Хронология геномики человека (1) Эволюция медицинской генетики (2)

1

- 1995-2003 Проект Геном человека
 - Идентификация генов моногенных болезней
- 2003-2006 – Проект Гаплоидный геном
- 2006 -2011 Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS)
- 2009 -2010 коммерциализация генетического тестирования и «Исчезающая наследуемость»
- 2011 Секвенирование нового поколения (NGS) Программы секвенирования геномов:
 - 2013 Международная -1 000
 - 2014 «Английский геном» - 100 000
 - 2015 -«Российский геном» - 2 500
- Системная биология и генетика
 - Онтология МФЗ

2

- Генетическая медицина –
 - Моногенные болезни
- Геномная медицина –
 - Мультифакторные болезни
- Молекулярная медицина –
 - ДНК-диагностика
- Предиктивная медицина –
 - Индивидуальные базы ДНК данных
- Персонализированная медицина –
 - геномные профили МФЗ
- Трансляционная медицина
 - Биомаркеры МФЗ
- Точная (доказательная) медицина
 - Электронная генетическая карта

Наследственные болезни



мутации
ДНК

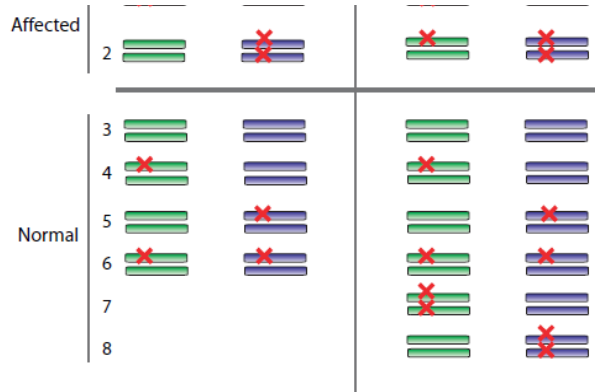
Mode of Inheritance

Medelian

Autosomal Recessive

Oligogenic (Triallelic)

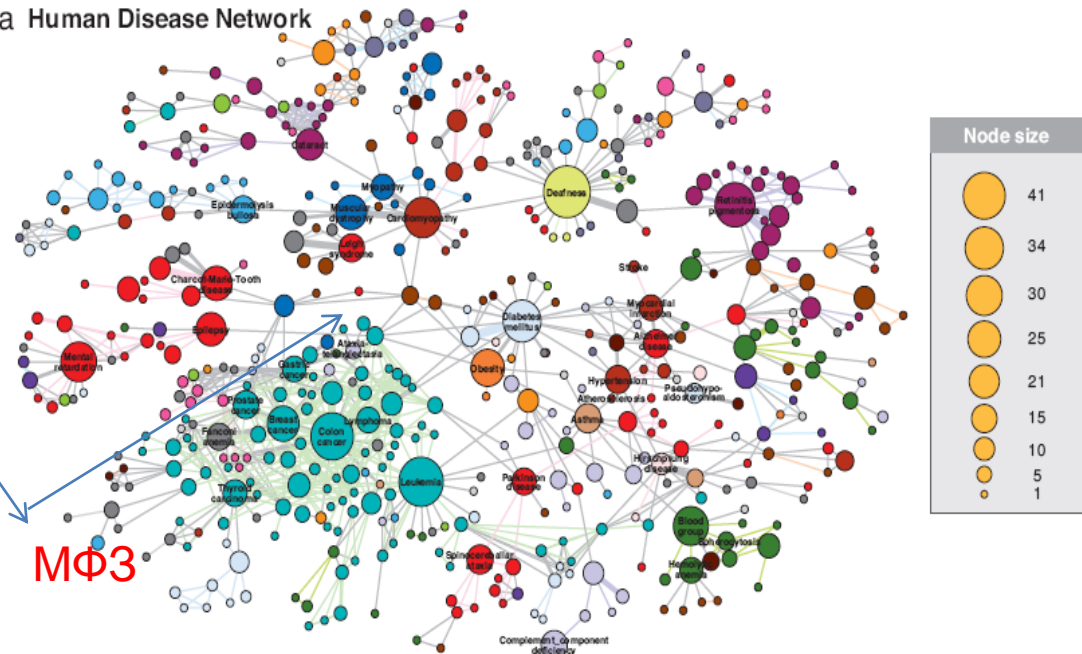
Моногенные Олигогенные



Sorry, Mendel. Your model is out of date

Каждое МФЗ вызвано мутациями разных генов
каждый ген вовлечен в патогенез многих МФЗ

a Human Disease Network

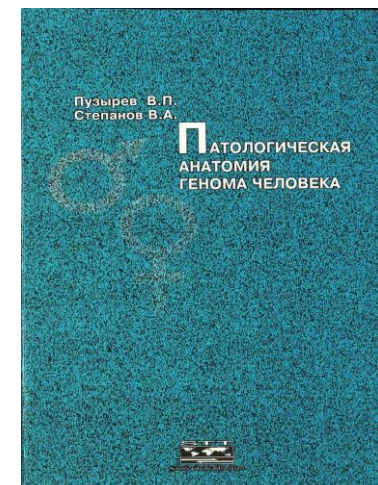
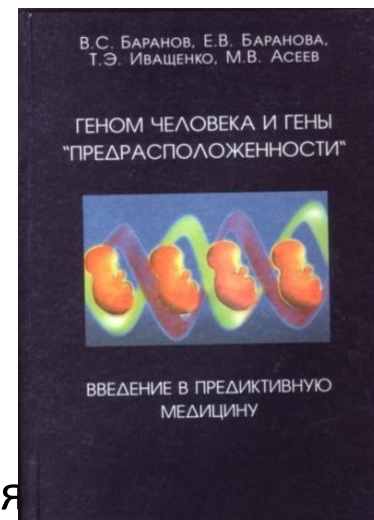


МФЗ

«Генная болезнь – проблема генных сетей.
Гены никогда не действуют в одиночку .
Забудь о генах болезней. Гены -
модификаторы, влияющие на экспрессию
мутантных генов, – вот главное в
современной медицинской генетике»
Lap Chee Tsui [BioMedNet News 2003](#)

ПРЕДИКТИВНАЯ, ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ, ПРЕВЕНТИВНАЯ МЕДИЦИНЫ (ПППМ). ИТОГИ 2000-2012 ГГ.

1. Союз медицины и геномики дал начало **ПППМ** и её основным направлениям : фармакогеномике, нутригеномике кардиогеномике, спортивной геномике , геномикае старения и др.
2. Методологическую основу ПППМ составляют представления о функциональных генетических модулях (**генных сетях**), генетическом полиморфизме, **генах «предрасположенности /подверженности»** .
3. Главные особенности ПППМ – индивидуальность и профилактическая направленность.
4. Квинтэссенция ПППМ -**Генетический паспорт** – естественный продукт союза генетики и медицины, его внедрение требует детальной клинической, юридической и этической проработки.
5. Главная задача ПППМ - внедрение достижений генетики в практику здравоохранения и в клиническое мышление врачей.



Кошмар «исчезающей наследуемости» “missing heretibility”

- ПРИЧИНЫ : - малая величина риска неблагоприятных аллелей (OR -1.1-1.5)
- метод GWAS не улавливает SNP с частотой менее 0,5%
 - не учитываются ген - генные взаимодействия (эффект эпистаза)
 - эпигенетические изменения генома
 - не оценивается вклад в патологию CNV (1-50 Мб)
 - не учитываются внегенные SNP, ассоциированные с МФЗ
 - недооценивается повреждающий эффект экзогенных факторов

ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕНЕЗА МФЗ - «common diseases – common variants (Eicher et al.,2014 генетические факторы ответственны только за 5 – 10 % вариаций фенотипа

- «common diseases – rare variants” (Purcell et al.,2014) **New Gen. Sequencing**
- «биаллельная инактивация причинного гена» Hussain ,2015
(потеря гетерозиготности)

ВЫВОД: - Для разных МФЗ причины исчезающей наследуемости разные . Природа МФЗ не сводится только к мутациям ДНК , но и к эпимутациям, к сложной архитектоники реализации генетической информации , к иерархии и несводимости биологических уровней организации живой материи.

ПРИБОРЫ для СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДНК



ДНК-секвенатор IonTorrent



Illumina HiSeq 2 500



ДНК-секвенатор - ABI 3 600



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Гордиев узел разрублен - регулирование геномного тестирования в эру точной медицины Эрик Ландер NEJM 13 .02 2015

Комментарии к
Распоряжению
FDA комиссии
По проблемам
генетического
тестирования и
персонализированной
медицины

Cutting the Gordian Helix — Regulating Genomic Testing in the Era of Precision Medicine

Eric S. Lander, Ph.D.

In his 2015 State of the Union address, President Barack Obama announced a new Precision Medicine Initiative (PMI), a national investment in research on approaches to disease treatment and prevention

that take into account individual variability in each person's genes, environment, and lifestyle. In a recent Perspective article, Francis Collins and Harold Varmus sketched out initial ideas for the PMI research plans as envisioned by the National Institutes of Health (NIH).¹ But scientific progress alone won't guarantee that the public reaps the full benefits of precision medicine — an achievement that, as Collins and Varmus note, "will also require advancing the nation's regulatory frameworks."

Nowhere are such advances more important than in the regulation of genomic testing, which falls under the auspices of the

Food and Drug Administration (FDA). As I've engaged in planning for the PMI over the past year (as cochair of the President's Council of Advisors on Science and Technology), I've been thrilled to see that the FDA — sometimes viewed as hidebound — has been exploring radical new approaches for cutting the Gordian helix in which genomic testing has been bound. The ideas are described in a recent discussion paper that merits the attention of the biomedical community.²

The knotty problem is how to promote rapid innovation while ensuring safety and efficacy. Gene discoveries are pouring out of laboratories; scientists have now iden-

tified 3600 genes for rare human disorders, 4000 genes related to common diseases, and several hundred genes that increase the risk of cancer. Firms from both Silicon Valley and the East Coast are eager to use this knowledge.

Yet there are serious concerns. Genetic diseases are often devilishly hard to treat. Which mutations are actually harmful, and which are harmless? Which variants reported to increase risk from 8% to 8.5% are actually meaningful — especially when the study hasn't been replicated?

Troublingly, some firms are already peddling genotyping results about which treatments will benefit a particular person or child is at significantly increased risk for suicide or autism. Such claims about which treatments will benefit a particular person or child are at significantly increased risk for suicide or autism.

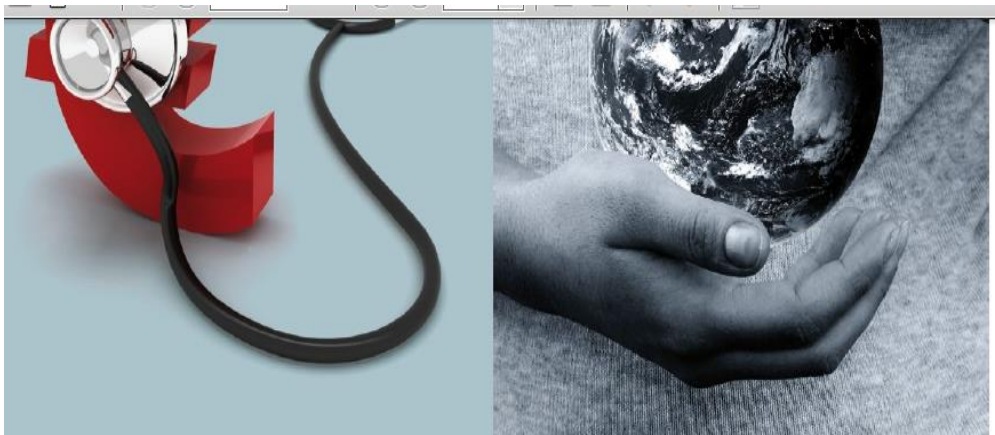
1 Массовое секвенирование генома с помощью технологии NGS решает проблему **аналитической точности** генетического теста
2.Проект Clinical Genome Resource (сбор и оценка больших клинических баз данных) обеспечивает **достоверность p-тов и клиническую значимость** генетического теста

СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ (NGS) – ПУТЬ К ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ

1. Идентификация **новых генов** - кандидатов и патогенетически важных **мутаций**
2. Качественный и количественный анализ **Вариаций Числа Копий (CNV)**, их вклад в патогенез МФЗ
3. **Вариабельность и индивидуальная генетическая специфичность МФЗ**
4. **Ткань - специфические эпигенетические профили МФЗ**
5. **Предиктивные биомаркеры**
6. **Модели МФЗ**
7. **Феногеномы, ландшафты МФЗ**
8. **Новая генетическая классификация болезней**

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

1. Создание репрезентативных **биобанков ДНК** и образцов тканей больных с различными **МФЗ**
2. **Идентификация генов** - кандидатов (**ГК**), определение генетического профиля **МФЗ** (метод GWAS , экзомное и геномное секвенирование)
3. Сравнительный **анализ эпигенетической регуляции** генов-кандидатов (метилирование, спектры регуляторных miRNAs, экспрессионные профили **ГК**)
4. Разработка их биоинформационных ресурсов **МФЗ**, их **онтологии** компьютерного моделирования
5. Определение главных **метаболических путей** **МФЗ**
6. Поиск и идентификация **биомаркеров** **МФЗ**, пригодных для ранней диагностики, лечения и объективной оценки индивидуального риска **МФЗ**



ESF Forward Look

Personalised Medicine for the European Citizen

**Towards more precise medicine for the diagnosis,
treatment and prevention of disease (iPM)**



**Персонализированная
Медицина для
Европейцев**

**На пути к более
точной медицине с
целью диагностики,
лечения и
предотвращения
болезни -**

**Интегративная
Персонализированная
Медицина 2015**

Obama Enumerates Precision Medicine Initiative

The President requests \$215 million to launch his push for personalized clinical care.

By Bob Grant | January 30, 2015



Obama Prioritizes Personalized Medicine

The President is launching a new initiative to help researchers and clinicians fully realize the dream of “precision medicine.”

| January 26, 2015

“[precision medicine initiative](#)” in his State of the Union address earlier this month, President Barack Obama has released [more details](#) of the plan, including a proposed budget of \$215 million. Precision medicine “gives us one of the greatest opportunities for new medical breakthroughs that we have ever seen,” Obama said at a White House [event](#) announcing the program on Friday (January 30). “The time is ripe to unleash a new wave of advances in this area, in precision medicine, just like we did with genetics.”

NIH Assembles Precision Medicine Panel
The US National Institutes of Health has formed a team of experts to begin the process of building President Obama’s Precision Medicine Initiative. By Bob Grant | March 31, 2015



“Establishing a 1 million person cohort is an audacious endeavor,” NIH Director Francis Collins said in a [statement](#). “But the results from studying such a large group of Americans will build the scientific evidence necessary for moving precision medicine from concept to reality. I’m confident that we’ve pulled together the best of the best in this working group to put us on the right path forward.”

The working group, tasked with delivering a preliminary report in September, includes [Richard Lifton](#), a Yale geneticist, [Kathy Hudson](#), NIH’s Deputy Director of Science, Outreach, and Policy, and several other researchers from the private, public, and academic sectors.

В марте 2015г создана группа экспертов для реализации проекта Точной Медицины (NIH USA)

2013. 23.04. По инициативе Фр.Коллинза создан Patient –Centered Outcomes Research Institute (PCORI)-
цель которого совместить медицинские карты больных с результатами их лабораторных анализов и с данными их персональных геномов для улучшения качества диагностики, профилактики и лечения частых заболеваний

КЛЮЧЕВЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ВНЕДРЕНИЯ ПППМ



Figure 4. Key enabling factors

ДОРОЖНАЯ КАРТА ПППМ

1. От геномики к персонализированной медицине - множество секвенированных геномов из разных тканей человека
2. Стратифицированная медицина - популяционные, этнические особенности геномов
3. Профилирование персональных омиков (отработка принципов ПМ)
4. Клиническая апробация (синтез данных индивидуальных геномов, экспрессионных платформ, лабораторных анализов, клинических симптомов, генетического консультирования и др.)
5. Работа с виртуальными моделями интегрированных генных сетей пораженных органов, систем
6. Работа с пациентами в виртуальном мире
7. Пациенты как источники и конечные пользователи данных персонифицированной медицины

СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ ПППМ

5 ЛЕТ

10 ЛЕТ

20 ЛЕТ

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПРИНЦИПОВ

- наличие новых технологий
- идентичность ресурсов
- электронные истории болезни
- продвинутые биобанки с клиническими и контрольными образцами

НАЧАЛО ВНЕДРЕНИЯ

- обобщенные данные
- количественные и качественные измерения в динамике
- объединение и анализ многих маркеров
- наличие инфраструктуры для быстрой медпомощи
- сбор и распространение информации
- эффективные компьютерные технологии и терапия

ПРИМЕНЕНИЕ И УЛУЧШЕНИЕ

- внедрение компьютерной технологии физиологического мониторинрования
- In silico генетическая модель индивидуума
- мониторинг в режиме реального времени
- дистантный мониторинг
- персонализированная телемедицина-

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

2000- Медицина 3П

Персонализированная

„Предиктивная Превентивная

Генетический паспорт

2008 Медицина 4 П (3+1)

Активная роль пациента

Participatory med. Do Yourself medicine

2012 Трансляционная М.

(таргетная медицина МФЗ)

2015 Точная М. (Precision medicine) -

индивидуальные генетические и
эпигенетические профили М

**Электронная генетическая карта
здоровья**

Год рождения – 1997
Место рождения – Петергоф
Совершенно секретно

Кариотип

Досимптоматическая
диагностика
1. Нейродегенеративные
заболевания:
HD; SCA1; DRPLA; AR;
SCA2; MP1
2. Семейный рак молочной
железы:
BRCA1; BRCA2
3. Семейный аденоматозный
полипоз (FAP): APC
4. Болезнь Альцгеймера:
PS-1; PS-2
5. Прочие

ПЕРВИЧНОЕ
МЕДИКО-
ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Индивидуальный
генетический номер
vWFS; ApoB; AR9; HPRT;
STRX1; HLA

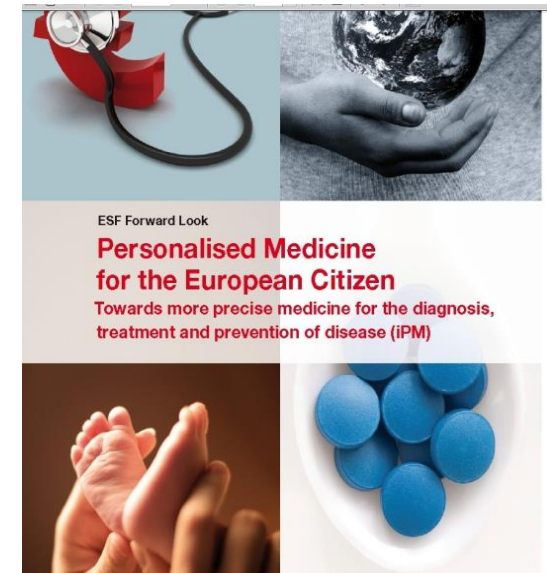
Диагностика
гетерозиготного
носительства:
Муковисцидоз
Миодистрофия Дюшенна
Гемофилия А
Фенилкетонурия
Адрено-генитальный
синдром
Спинальная мышечная
атрофия

Тестирование наследственной
“предрасположенности”

Бронхиальная астма GSTM1; GSTT1; TNFA; IL-
4; ILAR; ORMDL3
Остеопороз VDR3; COL1A1; CALCR
Хронический обструктивный бронхит
mEPHX, CFTR
Рак легкого GSTM1; GSTT1; NAT-2; CYP1A1; p53-6;
p53-16; p-53-72
Рак простаты AR; p53-6; p53-16; p-53-72
Рак молочной железы GSTM1; GSTT1; GSTP1; L-
MTC; NAT-2; CYP1A1; CYP17; CYP19; p53-6; p53-
16
Рак толстой кишки GSTM1; GSTT1; NAT-2
Диабет 1 HLA DR и DQ и DR4; DR3;
Mic-A; VDR-3
Диабет 2 TCF4; INS; IGFR
Ишемическая болезнь сердца ApoE; MTHFR;
PON FV; EVI; ACE
Гипертоническая болезнь AGT; PAII; ACE; ANI;
Apo C; ApoB-100
Периодонтит IL-1A(4845)+; IL-1B(3954)
Алкоголизм DRD3; DAT1
Наркомания DRD2A; DRD2
Наследственная тромбофилия MTHFR; FV; PAI-
1; FGB; GPIIb/3; FII
Устойчивость к ВИЧ инфекция 32delCCR5/+

ТАКЖЕ ПОЛУЧЕНО МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

2 000



2013

ВЫВОДЫ

1. Расшифровка генома человека определяет переход всей современной медицины на молекулярный (геномный) уровень
2. Любые биохимические, функциональные, серологические и др. анализы позволяют судить о текущем состоянии процессов, генетические тесты раскрывают долгосрочную наследственную программу человека
3. ПППМ - естественный продукт внедрения достижений генетики в медицину, за 15 лет прошла путь от геномной медицины через трансляционную к точной медицине
4. Главная задача современной медицины - внедрение геномики в практику здравоохранения, в клиническое мышление врачей
5. ГТ сегодня дает возможность определить группу риска МФЗ человека, но пока не позволяет делать индивидуальные прогнозы в отношении будущих болезней у конкретного человека
6. Анализ ген-генных взаимодействий, экспрессии и эпигенетических профилей генов - кандидатов в норме и патологии, регуляторных механизмов и действия внешней среды – основа системной генетики МФЗ
7. Внедрение секвенирования нового поколения (NGS), создание обобщенных генетических и клинических баз данных - путь к точной ПППМ будущего
8. «От анатомии генома – к функциональной геномике; от «генома покоя» - к «динамическому геному», к пониманию системной биологии генома.

Генетический паспорт сегодня - электронная генетическая карта будущего

INTERNAL GENOME - PHENOME ASSYMETRY



ФЕНОМО -ГЕНОМНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В ПАТОГЕНЕТИКЕ МФЗ

Пузырев В.П.2011

КАЖДЫЙ ЧЕЛОВЕК – ПРОДУКТ и ОТРАЖЕНИЕ ВСЕЛЕННОЙ

