

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИННОВАЦИИ В ЛАБОРАТОРИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ - НОВАЯ МОДЕЛЬ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



СУЛЕЙМЕНОВА Ж.Н. - заведующая
КДЛ Больница МЦ УДП РК



ГЛОБАЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Знать последовательность своей ДНК
не менее важно, чем иметь
автомобиль **Джеймс Уотсон** и
Получил цифровую копию своего
генома в 2007 году....»



ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ БИОМЕДИЦИНА

переход к новой модели здравоохранения
основан на предотвращении и отдалении
последствий заболевания, а не на их
лечении...

сегодня опираясь на современные лекарственные и
инструментальные ресурсы, возможно повысить
эффективность лечения болезни на 40%

СОБЫТИЯ В МИРОВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

В США «Инициатива по точной медицине» (PMI) была запущена в 2015 г. На эти цели было выделено немногим более 200 млн долл. Инициатива направлена на то, чтобы в будущем провести анализ медицинских данных 1 млн. пациентов.

Швейцарские клиники уже предлагают терапию, учитывающую генетические особенности человека.

Из европейских стран национальные программы точной медицины приняты в Нидерландах, Франции, Эстонии, Дании, Швеции.

Китай потратит 9,2 млрд долл. США в ближайшие 15 лет. Эксперты расценили этот шаг Пекина как желание превратить КНР в мирового лидера в области точной медицины

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

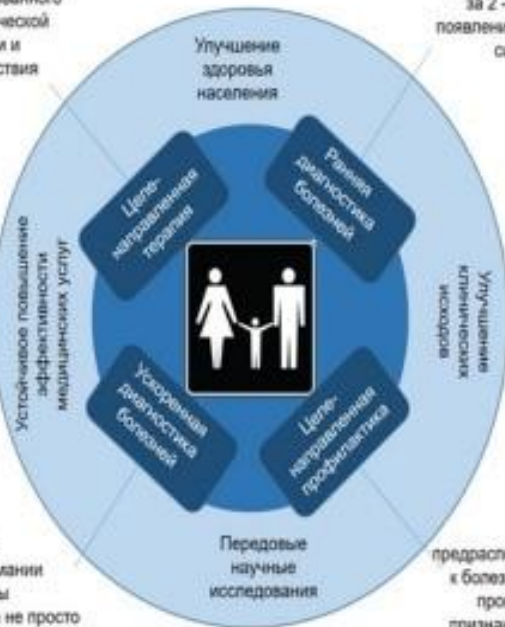
Персонализированная медицина – интегральная медицина, которая включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирования на предрасположенность к заболеваниям, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторингом лечения.

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Рациональное лечение болезней на основе персонализированного анализа клинической эффективности и побочного действия лекарств

Болезни диагностируются за 2 – 6 лет до появления первых симптомов

Улучшение здоровья населения



Диагностика, основанная на глубоком понимании причин природы заболевания, а не просто комплекса симптомов

МЕДИЦИНА 4 П



Концепция МЕДИЦИНЫ 4 П

сфокусирована на индивидуальном здоровье человека и онована на доклиническом выявлении заболеваний на этапе прогнозирования и послудующих превентивных мероприятий. Позволяет предотвратить развитие клинической симптоматики на доклинической стадии.

ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА

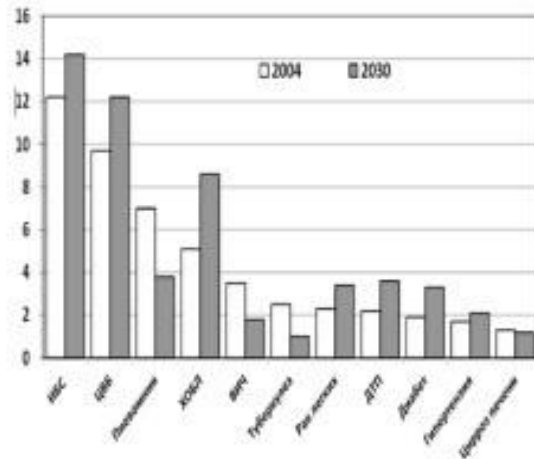
ЭТО МОДЕЛЬ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И НИЗКОЙ СТОИМОСТЬЮ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ, "СКРОЕННАЯ" ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ НА БАЗЕ ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ЧЕН НА, АКАДЕМИК НАУК КНР



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА - поиск клинико-диагностического решения с учетом индивидуальных особенностей пациента

ПРИВЕНТИВНАЯ МЕДИЦИНА - отдаление наступления заболевания и патологических состояний и их прогресса путем ранней диагностики и профилактики

Прогноз важнейших причин смерти населения Земли в 2004-2030 годах
(World Health Statistics, 2008)



Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОБС – сердечно-сосудистые болезни, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ДТП – дорожно-транспортные происшествия, ВИЧ – инфекция вирусом иммунодефицита человека.



ГЕНЕТИКА

МЕТАБОЛОМИКА

ДИАГНОЗ

ФАРМАКОГЕНЕТИКА



ПРОТЕОМИКА

МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ТЕРАПИЯ

ПРЕЦИЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Трансляционная медицина-путь от фундаментальной биомедицинской науки в здравоохранение

Трансляционная медицина охватывает все разделы медицины: онкологию, кардиологию, исследования в области геномики, молекулярной биологии, нейробиологии, инженерной биологии, производства лекарств, культивирования клеток, биоинформатики и политики в области здравоохранения



Задача трансляционной медицины - установление профессионального контакта между врачами-клиницистами и научными работниками связанных с медициной областей с целью активного переноса (трансляции) данных современных фундаментальных исследований, проясняющих механизмы основных метаболических процессов и их нарушений (и возможности их коррекции), «Bench-to-Bedside» и «Bedside-to-Bench» — от теории к лечению и от лечения к теории. Трансляционная медицина — междисциплинарная медицина, основанная на достижениях физиологии, молекулярной биологии, генетики и медицины и созданная для обеспечения высокой эффективности оказания медицинских услуг.

ОСНОВНЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПЛАТФОРМЫ МЕДИЦИНЫ 4П

- Генодиагностические технологии (амплификация и секвенирование нуклеиновых кислот)
- Микробиочипы
- Масс-спектрометрия
- Проточная цитометрия и жидкостная биопсия
- Анализ свободноциркулирующей ДНК
- Мобильные технологии здравоохранения

ПОЛИМЕРАЗНО ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР)

ПЦР в режиме реального времени

Высокоразрешающий анализ плавления продуктов ПЦР (High resolution melting - HRM)

Метод мультиплексной лигазозависимой амплификации (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification - MLPA)

Цифровой ПЦР (Digital PSR)

СЕКВЕНИРОВАНИЕ

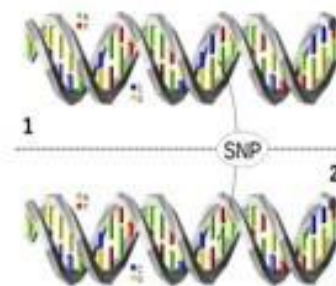
Секвенирование нового поколения (NGS)

Технологии полногеномного секвенирования (WGS)



Однонуклеотидные полиморфизмы SNP

SNP составляют около 90 % всей Человеческой генетической изменчивости
Обнаружено более 10 млн. SNP
Ассоциируются с повышенным риском развития мультифакториальных и онкологических заболеваний



генетические
биохимические
клинико-
инструментальные

Генетика
25 000 генов

Токсикология
1000 лекарств и
токсинов

Транскриптомика
42000 транскриптов

Биомаркеры - основа персонализированной медицины

Аналитика
14000 веществ

биомаркеры
объективно определяемые
характеристики, служащие
индикаторами нормального
или патологического
процесса либо
фармакологического ответа
на терапию

Протеомика
85000 протеинов

Микробиология
300 патогенов

Метабомика
5000 метаболитов

Лаборатория
1 300 анализов

биомаркеры предрасположенности
диагностические биомаркеры
стратификационные биомаркеры
биомаркеры эффективности
лечения
биомаркеры безопасности лечения
прогностически биомаркеры



ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАТЬ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Определение концентрации применяемых лекарственных средств (фармакокинетическая лаборатория - Биохимические методы, иммунохемолуминисцентные методы, масспектрометрия)
- Изучение активности изоферментов отвечающих за метаболизм лекарственных средств - всасывание, биотрансформация, выведение (фармакокинетическая лаборатория)
- Генетическое тестирование - выявление полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры лекарственных средств (молекулярно-генетическая лаборатория)



УСЛОВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТА

Наличие выраженной ассоциации выявляемого аллельного варианта того или иного гена с изменением фармакологического ответа (развитием НЛР, недостаточной эффективностью или высокой эффективностью). Фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность). Должен быть разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (выбор ЛС, его режима дозирования). Частота выявляемого аллельного варианта должна быть известна в популяции, в которой планируется применять фармакогенетическое тестирование

**КЛИНИЧЕСКИЙ
ФАРМАКОЛОГ**



ВРАЧ - ГЕНЕТИК

ВРАЧ ЛАБОРАНТ

ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ

Факторы, регулирующие ответ на лекарство

генетические
особенности
пациента



пол
возраст
тяжесть течения
заболевания
совместно
принимаемые ЛС
питание
вредные привычки



РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНЫ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Накопление активных форм кислорода (ROS)
Повреждение участков ДНК
Изменение функциональных биомаркеров

Биллирубин неконъюгированный
Конечные продукты гликации
Металлопротеины
Метилирование ДНК
МикроРНК

В 40-50 ЛЕТ ПРОИСХОДИТ
ИЗМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО
МЕТАБОЛИЗМА И
НАКОПЛЕНИЕ
БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ
20%-30% ВЛИЯНИЕ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА
70-80% - ВНЕШНИЕ
ФАКТОРЫ

БИОМАРКЕРЫ

Повреждение хромосом/ДНК
Длина теломер
Репарация ДНК

Ценность измерения

низкая
низкая
низкая

Прогнозирование исходов

старение (средний уровень)
смертность (средний уровень)

Скорость ходьбы
Баланс в позе стоя
Сила хвата
Индекс массы тела
Мышечная масса

высокая
высокая
высокая
высокая
высокая

смертность
смертность
ССЗ, смертность
ССЗ
смертность



СХЕМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ

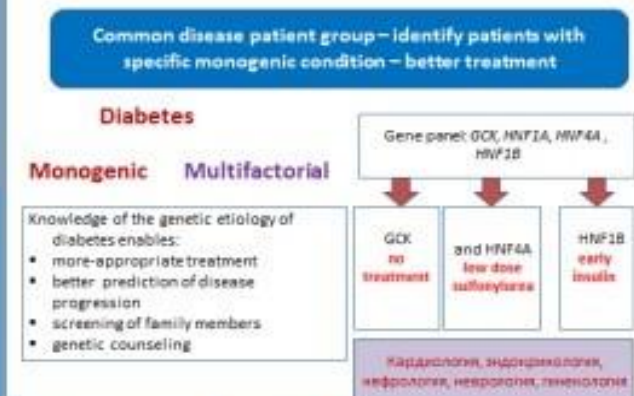
ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ:

- 1) Определение соответствия пациента исходным критериями целесообразности персонализированного подхода лечения
- 2) Качественный забор биологического материала для анализа
- 3) Выбор высокочувствительного теста биомаркеров
- 4) Качественная интерпретация полученных данных
- 5) Определение оптимальной стратегии лечения
- 6) МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Биоинформационный анализ основа разработки новых методов лечения. Анализ геномов, выделение в их составе отдельных генов, предсказание их функций и выявление потенциальных мишеней воздействия новых лекарственных средств.



Стратификация диспансерных групп пациентов для лучшего лечения



ЭТАПЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ И ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ

Фундаментальное изучение "омикс" технологий накопление и биоинформационная обработка данных идентификация новых биомаркеров оценка их влияния на клинические исходы внедрение в клиническую практику мониторинг эффективности терапии

Разработка и проведение профилактических и лечебных вмешательств – Персонализированная медицина



ЛАБОРАТОРНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНА

- НОВЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ПЕРИОЦЕНКИ РОЛИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ДИСЦИПЛИНЕ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ РАЗВИТИЕМ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БОЛЕЕ НЕОБХОДИМЫМ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ
- ВРАЧАМ КЛИНИЦИСТАМ НЕОБХОДИМО ПОМОЧЬ СОРИЕНТИРОВАТЬСЯ В МНОГООБРАЗИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ
- ЗА ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ КОЛИЧЕСТВО ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ УВЕЛИЧЕЛОСЬ НА 30 % И НАСЧИТЫВАЕТ БОЛЕЕ 3600
- ВРАЧИ ИСПЫТЫВАЮТ НЕУВЕРЕННОСТЬ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ТЕСТОВ -14,7%
- ПРИ ИНТЕПРИТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В 8,3%



вопрос о подготовке лабораторных специалистов по специальным программам по принципу подготовки клинических патологов, проведение оценки совокупности диагностической информации и подготовке рекомендаций по персонализированной диагностике и терапии....

Развитие молекулярной генетики и персонализированной терапии в онкологии

Основные направления молекулярной диагностики в онкологии

1

Определение в биологических жидкостях маркеров ранней стадии опухолевого процесса

Диагностика микрометастазов и ЦОК

2

3

Диагностика маркеров, связанных с лечением (мишени для таргетной терапии; полиморфные ДНК, определяющие эффективность химиотерапии для конкретного пациента)

Уточнение гистогенеза, дифференциальная диагностика, определение генетических маркеров прогноза, клинического течения, наследственных форм рака

4

Современные подходы к терапии опухолей

Р А К – заболевание генетического аппарата клетки, при котором происходит переключение генетической программы регулируемой клеточной гибели (апоптоз) на программу бесконтрольного клеточного деления и появления в клетках генетических и эпигенетических изменений

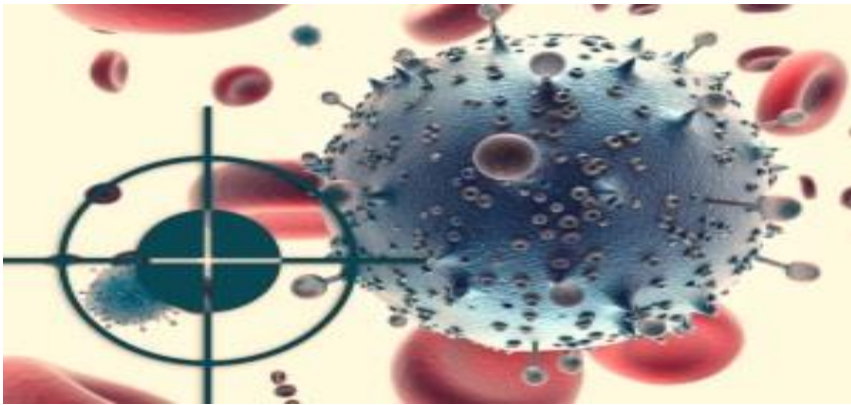
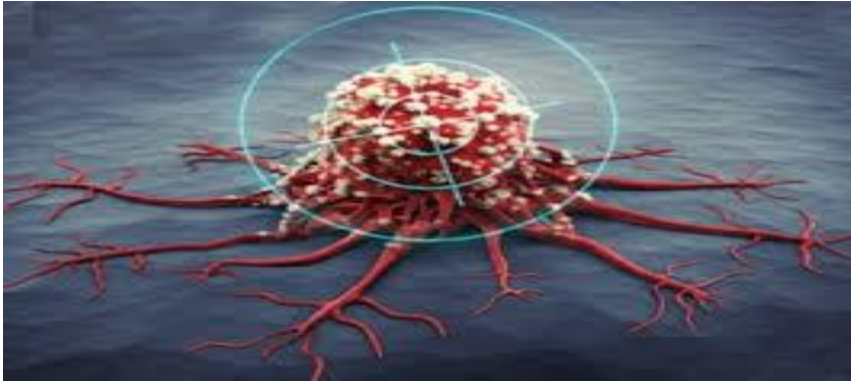
- **Определить риск развития опухолевого заболевания (в ряде случаев)**
- **Уточнить диагноз**
- **Создать «генетический портрет» опухоли, обеспечив возможность подбора направленной (в том числе таргетной) терапии**

Основные категории принципиально новых методологий в клинической онкологии: 1) химиопрофилактика; 2) молекулярно обоснованная химио- и биотерапия; 3) генотерапия.

Суть молекулярно-генетических изменений в опухолях сводится к трём компонентам:

- 1) активирующие мутации в онкогенах;**
- 2) инактивирующие мутации в антионкогенах; 3) геномная нестабильность.**

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ



Восстановление конформации мутантного TP-53 (кроме Phe176)– препарат PRIMA-1MET (фаза Ib/II) • Восстановление функции заблокированного TP53 – связывание MDM2/MDM4 (nutlins, stapled peptides)-доклинические исследования • Генная терапия – доставка в клетку wtTP53 (вирусные векторы, Ad-p53, зарегистрирован в Китае), эффективность в КИ – около 10% • Использование феномена «синтетической летальности» – ингибция CHEK1

Высокая экспрессия PARP отмечается довольно часто

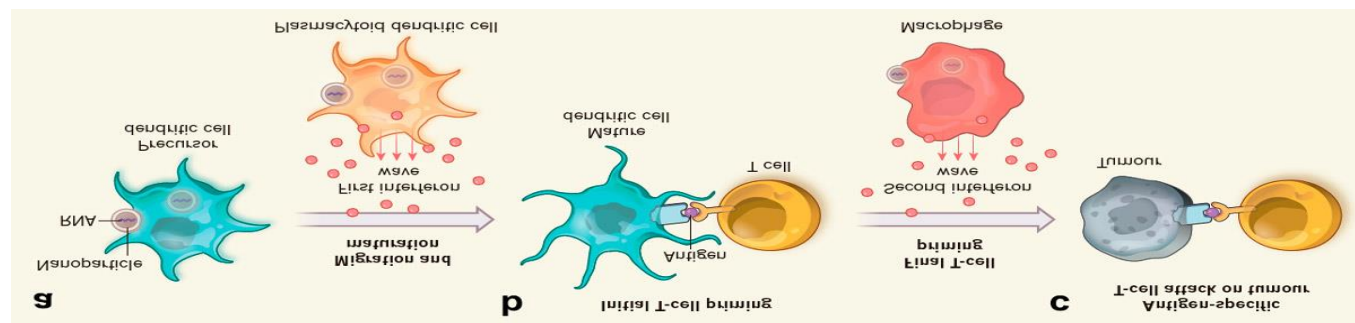
- Учитывая дефекты других механизмов репарации ДНК, блокада PARP может усиливать эффект химиотерапии (механизм доказан для BRCAпозитивного рака яичника, исследуется при других опухолях, сопровождающихся дефектами репараци)

Использование феномена синтетической детальности

Новая иммунотерапия



Иммунотерапия опухолей направлена на иммунную систему, а не на саму опухоль. Стимулируя иммунный ответ против опухоли, иммунотерапия потенциально более высокоспецифична (и вызывает меньшее количество побочных эффектов), чем традиционная химиотерапия, а также индуцирует образование иммунной памяти, способной предотвратить возникновение рецидива опухоли.



Лаборатория персонализированной геномной диагностики –
базовая технология **Персонализированной медицины**

Р4 МЕДИЦИНА

● ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ● ПРЕВЕНТИВНАЯ ● ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ● ПАРТИСИПАТИВНАЯ

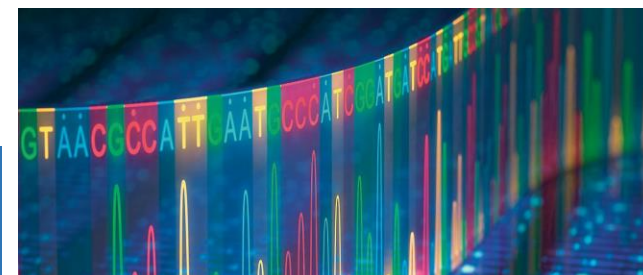


Персональная профилактика
заболеваний
сердечнососудистой
системы и сахарного
диабета II типа

Персональный подбор
лекарственных средств и
фармакотерапия

Предупреждение и
диагностика развития
онкологических
заболеваний

Оценка
микробиома



Contact Info

Сулейменова Жанар Нурлановна

заведующая Клинико-диагностической лаборатории

РГП "Больница Управления делами Президента РК

к.т. +7(717)2 70 81 54; +7(717)2 70 80 90

моб. + 7 702 344 65 04

сайт/ www.bmc.kz

e-mail zhanars74@mail.ru

