



ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ  
МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

# Персонализированная медицина: вызов и решения

В.А. Степанов

НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ  
*[vadim.stepanov@medgenetics.ru](mailto:vadim.stepanov@medgenetics.ru)*

# Стратегия научно-технологического развития РФ: 7 больших вызовов и 7 приоритетов



УКАЗ

ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

О Стратегии научно-технологического развития  
Российской Федерации

15. Наиболее значимыми с точки зрения научно-технологического развития Российской Федерации большими вызовами являются:

б) демографический переход, обусловленный увеличением продолжительности жизни людей, изменением их образа жизни, и связанное с этим старение населения, что в совокупности приводит к новым социальным и медицинским проблемам, в том числе к росту угроз глобальных пандемий, увеличению риска появления новых и возврата исчезнувших инфекций;

в) возрастание антропогенных нагрузок на окружающую среду до масштабов, угрожающих воспроизводству природных ресурсов, и связанный с их неэффективным использованием рост рисков для жизни и здоровья граждан;

Приоритеты и перспективы научно-технологического развития  
Российской Федерации

в) переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных);

**Программа Развития Томского НИМЦ РАН**

ПРОЕКТ 1. «ПОПУЛЯЦИОННАЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

ПРОЕКТ 2. «ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА И ПАТОЛОГИЯ»

ПРОЕКТ 3. «РЕГЕНЕРАТИВНАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА, ВКЛЮЧАЯ КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

**ПРОЕКТ 4. «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА»**

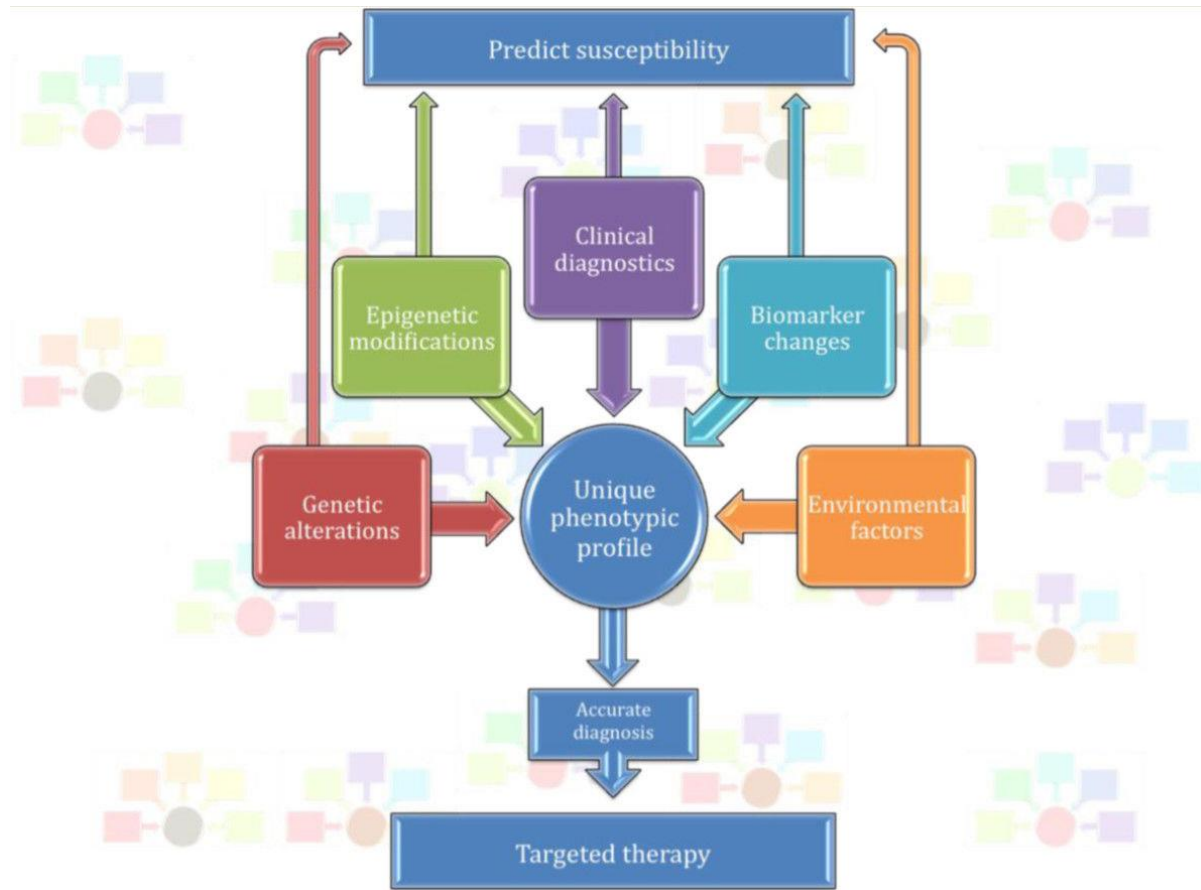
ПРОЕКТ 5. «ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В МЕДИЦИНЕ»

ПРОЕКТ 6. «ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА»

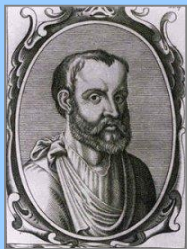
ПРОЕКТ 7. «ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА»

## Цели персонализированной медицины:

- Предсказать индивидуальную предрасположенность к болезням и выработать персональную тактику профилактики;
- Поставить точный диагноз;
- Выработать наиболее эффективную тактику лечения с учетом индивидуальных особенностей и эффектов лекарственных препаратов



# Исторический вектор персонализированной медицины



Гален К.



Мудров М.Я. Ослер У. Боткин С.П. Флоринский В.М. Венгер Крейг



Венгер Крейг

## Медицина 4 «П»

- Предиктивная
- Предупредительная
- Патисипаторная
- Персонализированная

(Hood, 2007)

130-200 г.г.

Идея

1000 г.

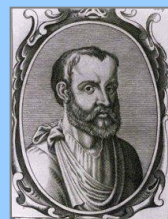
1850-1900 г.

Клиническая практика

2000 г.

2007-2010 г.г.

Персональные геномы



130-200 г.г. н.э.

« Однако всегда нужно помнить, что ни одна внешняя причина не является эффективной сама по себе без предрасположенности организма. В противном случае, внешние причины, действующие на одного, действовали бы на всех ...»

*Клавдий Гален*



1820-ые годы

«...врач лечит не болезнь, а больного».

«Взять в свои руки людей здоровых, ... предписать им надлежащий образ жизни»

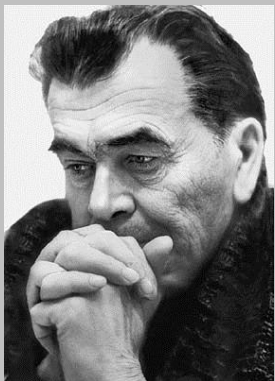
*Матвей Яковлевич Мудров*



1892 г.

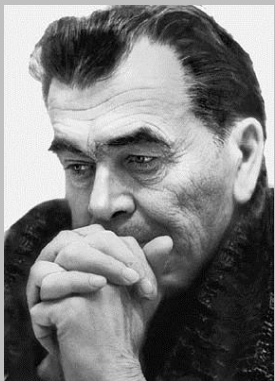
«Если бы не эта огромная межиндивидуальная изменчивость, медицина могла бы быть наукой, а не искусством»

*Уильям Ослер*



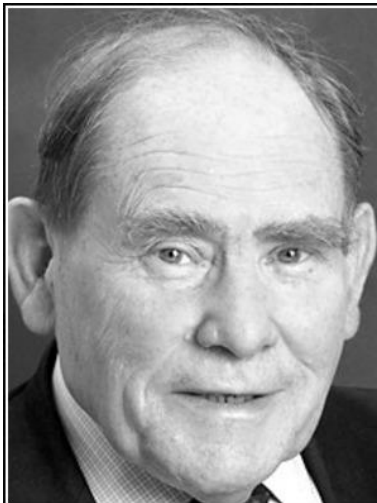
Одним из важных условий успеха наших работ мы считаем интеграцию ... генетических идей и методов решения коренных проблем наследственности и изменчивости... Последние 20-25 лет развития генетики характеризовались дифференциацией ее направлений, сейчас, по-видимому, пришло время их интеграции в единстве концепций о важнейших законах жизни.

*Д.К. Беляев, Генетика: Проблемы и перспективы,  
«За науку в Сибири», 28 января 1970*



Одним из важных условий успеха наших работ мы считаем интеграцию ... генетических идей и методов решения коренных проблем наследственности и изменчивости... Последние 20-25 лет развития генетики характеризовались дифференциацией ее направлений, сейчас, по-видимому, пришло время их интеграции в единстве концепций о важнейших законах жизни.

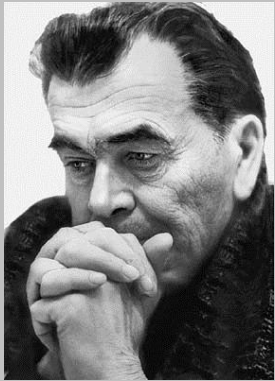
*Д.К. Беляев, Генетика: Проблемы и перспективы,  
«За науку в Сибири», 28 января 1970*



Progress in science depends on new  
techniques, new discoveries and  
new ideas, probably in that order.

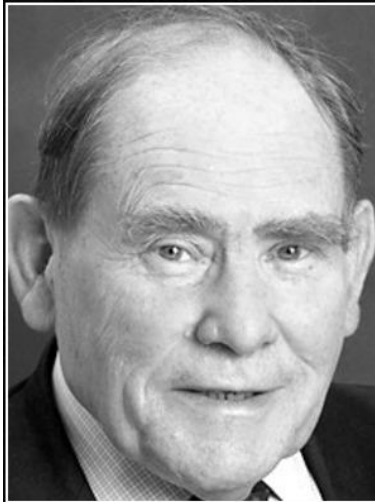
— Sydney Brenner —

AZ QUOTES



Одним из важных условий успеха наших работ мы считаем интеграцию ... генетических идей и методов решения коренных проблем наследственности и изменчивости... Последние 20-25 лет развития генетики характеризовались дифференциацией ее направлений, сейчас, по-видимому, пришло время их интеграции в единстве концепций о важнейших законах жизни.

*Д.К. Беляев, Генетика: Проблемы и перспективы,  
«За науку в Сибири», 28 января 1970*



Progress in science depends on new techniques, new discoveries and new ideas, probably in that order.

— Sydney Brenner —

AZ QUOTES

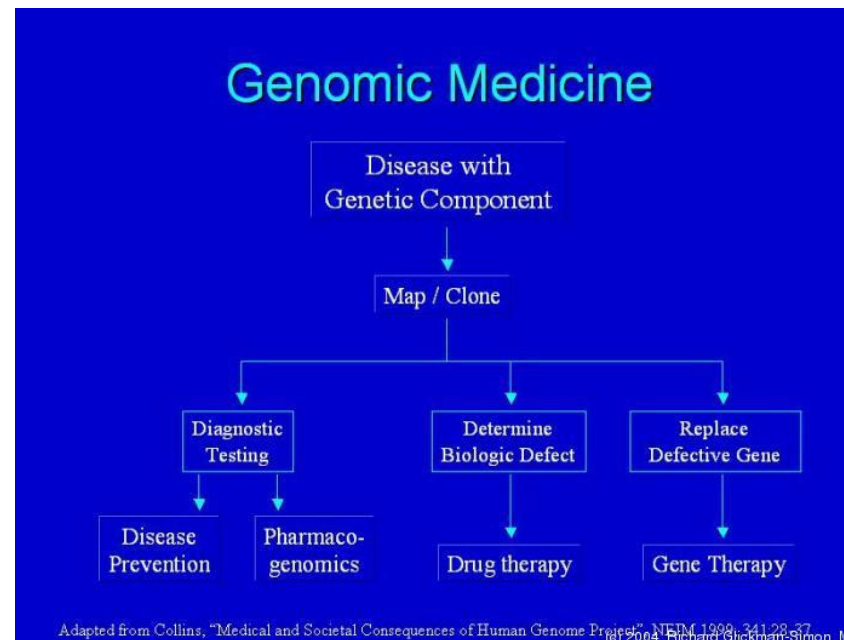
## **Современная персонализированная медицина**

- Интеграция или конвергенция (сближение) технологий, идей, открытий основанных на достижениях медицинской генетики и геномики человека



# Конвергенция идей и концепций персонализированной медицины: Геномная, персонализированная, предиктивная, п4-медицина

**Геномная медицина** - применение знаний и разработок геномики и молекулярной генетики для диагностики, терапии и профилактики болезней и прогноза состояния здоровья (NHGRI/NIH) - A. Beaudet, 1998; V.Bloom, 1999; В.П. Пузырев и его школа, 2000



# Конвергенция идей и концепций персонализированной медицины: Геномная, персонализированная, предиктивная, п4-медицина

**Геномная медицина** - применение знаний и разработок геномики и молекулярной генетики для диагностики, терапии и профилактики болезней и прогноза состояния здоровья (NHGRI/NIH) - A. Beaudet, 1998; V.Bloom, 1999; В.П. Пузырев и его школа, 2000

**Персонализированная медицина** – выбор лечения, основанный на учете индивидуальных особенностей пациента – генетических, половозрастных, антропометрических, этнических, средовых и др., в отличие от «стандартного лечения», основанного на опыте клинических испытаний в больших когортных исследованиях (1999, Kewall Jane, 2002-2009), N = 1



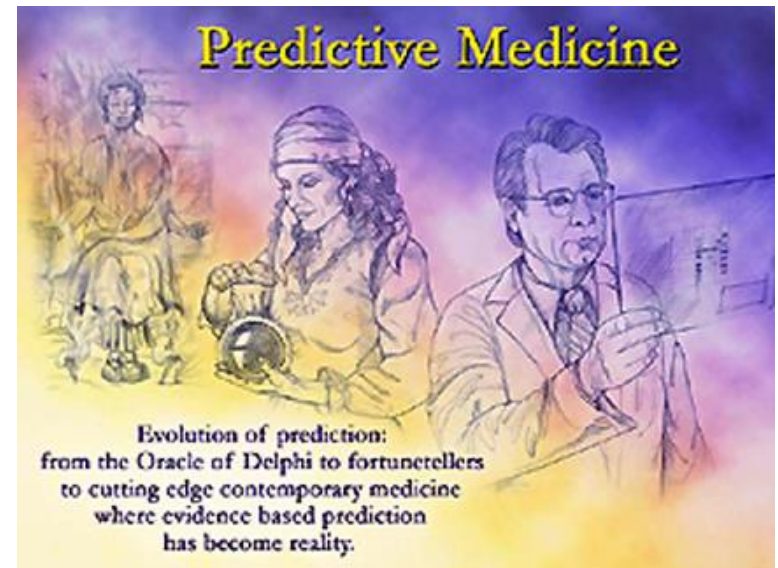
# Конвергенция идей и концепций персонализированной медицины: Геномная, персонализированная, предиктивная, п4-медицина

**Геномная медицина** - применение знаний и разработок геномики и молекулярной генетики для диагностики, терапии и профилактики болезней и прогноза состояния здоровья (NHGRI/NIH) - A. Beaudet, 1998; V.Bloom, 1999; В.П. Пузырев и его школа, 2000

**Предиктивная медицина** – основанная на данных о структуре генома и его функциях геномная медицина, помогающая не только ... поставить точный диагноз, но и ... определить наследственную предрасположенность к заболеванию, предупредить его развитие и подобрать оптимальный вариант лекарственной терапии (В.С. Баранов, 2000; 2009; 2017; Emanuel Cheraskin, 1967)



**Персонализированная медицина** – выбор лечения, основанный на учете индивидуальных особенностей пациента – генетических, половозрастных, антропометрических, этнических, средовых и др., в отличие от «стандартного лечения», основанного на опыте клинических испытаний в больших когортных исследованиях (1999, Kewall Jane, 2002-2009), N = 1



# Конвергенция идей и концепций персонализированной медицины: Геномная, персонализированная, предиктивная, п4-медицина

**Геномная медицина** - применение знаний и разработок геномики и молекулярной генетики для диагностики, терапии и профилактики болезней и прогноза состояния здоровья (NHGRI/NIH) - A. Beaudet, 1998; V.Bloom, 1999; В.П. Пузырев и его школа, 2000

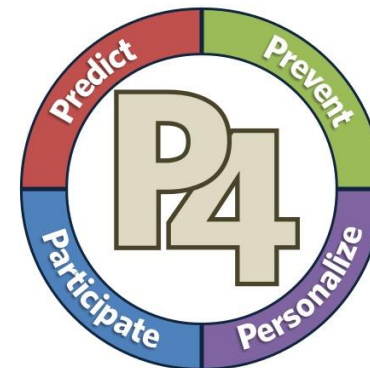
**Предиктивная медицина** – основанная на данных о структуре генома и его функциях геномная медицина, помогающая не только ... поставить точный диагноз, но и ... определить наследственную предрасположенность к заболеванию, предупредить его развитие и подобрать оптимальный вариант лекарственной терапии (В.С. Баранов, 2000; 2009; 2017; Emanuel Cheraskin, 1967)



**Персонализированная медицина** – выбор лечения, основанный на учете индивидуальных особенностей пациента – генетических, половозрастных, антропометрических, этнических, средовых и др., в отличие от «стандартного лечения», основанного на опыте клинических испытаний в больших когортных исследованиях (1999, Kewall Jane, 2002-2009), N = 1

**4П медицина** – предиктивная, персонализированная, превентивная, патисипаторная медицина (Leroy Hood, 2007)

Personalized Health Care is P4/Systems Medicine



# Конвергенция идей и концепций персонализированной медицины: Геномная, персонализированная, предиктивная, п4-медицина

**Геномная медицина** - применение знаний и разработок геномики и молекулярной генетики для диагностики, терапии и профилактики болезней и прогноза состояния здоровья (NHGRI/NIH) - A. Beaudet, 1998; V.Bloom, 1999; В.П. Пузырев и его школа, 2000

**Предиктивная медицина** – основанная на данных о структуре генома и его функциях геномная медицина, помогающая не только ... поставить точный диагноз, но и ... определить наследственную предрасположенность к заболеванию, предупредить его развитие и подобрать оптимальный вариант лекарственной терапии (В.С. Баранов, 2000; 2009; 2017; Emanuel Cheraskin, 1967)



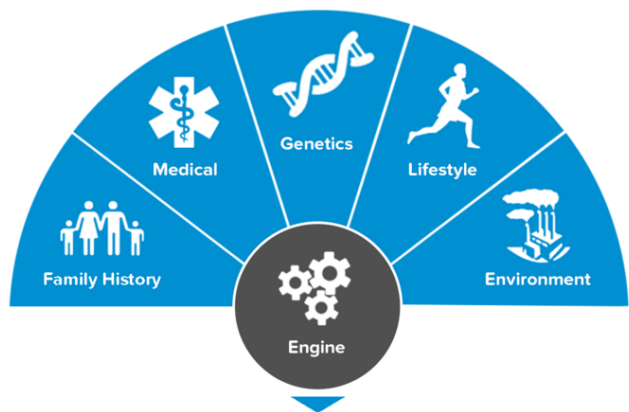
**Персонализированная медицина** – выбор лечения, основанный на учете индивидуальных особенностей пациента – генетических, половозрастных, антропометрических, этнических, средовых и др., в отличие от «стандартного лечения», основанного на опыте клинических испытаний в больших когортных исследованиях (1999, Kewall Jane, 2002-2009), N = 1

**4П медицина** – предиктивная, персонализированная, превентивная, патисипаторная медицина (Leroy Hood, 2007)

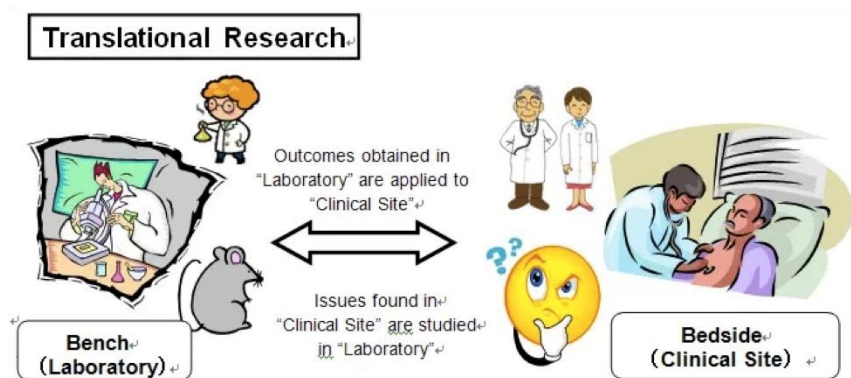
Основой всех этих идей является использование генетических (геномных) данных о роли наследственности в патологии человека, генерируемых, верифицируемых и применяемых современной **медицинской генетикой/геномикой**

# Конвергенция идей и концепций персонализированной медицины: Геномная, персонализированная, предиктивная, п4-медицина

**Прецизионная медицина** - область медицины, учитывающая индивидуальные различия в генах, микробиомах, среде, семейной истории и образе жизни для определения стратегии диагностики, лечения и профилактики, направленной точно на конкретного пациента (Nat. Res. Council, 2011; Clayton Christensen, 2008)

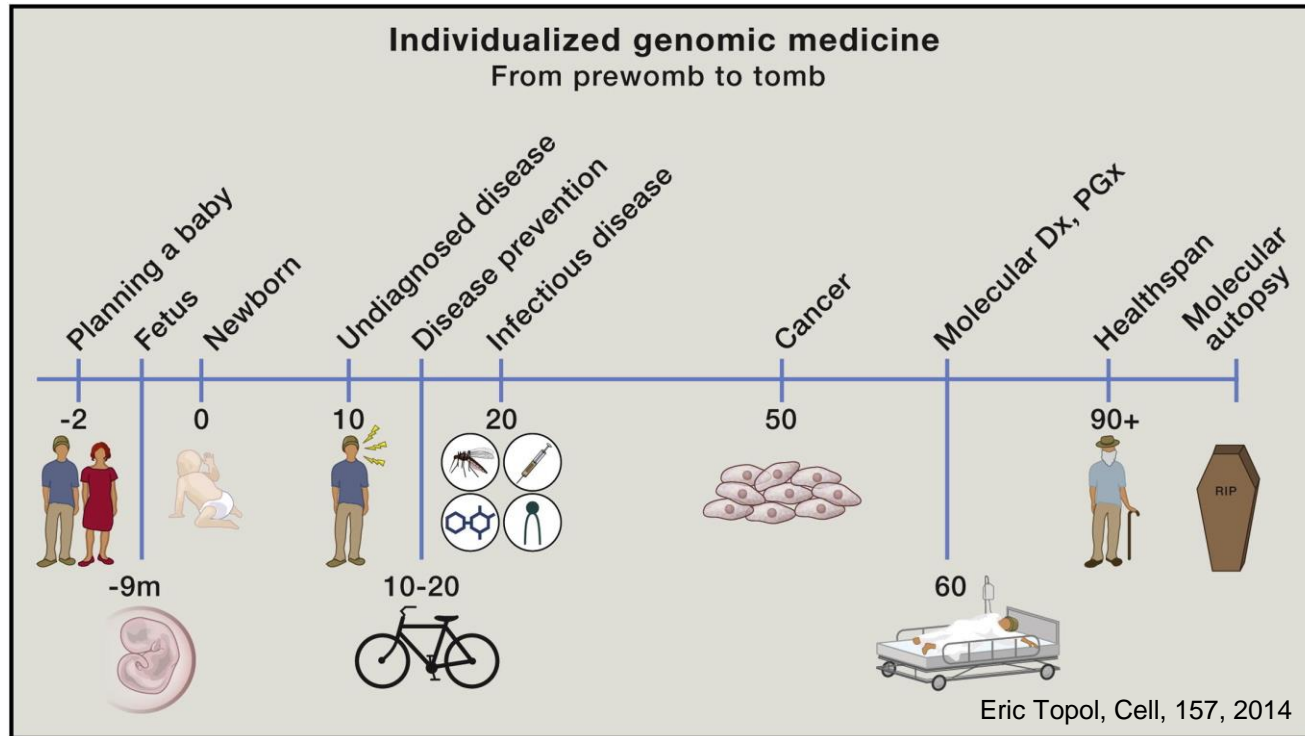


## Трансляционная медицина





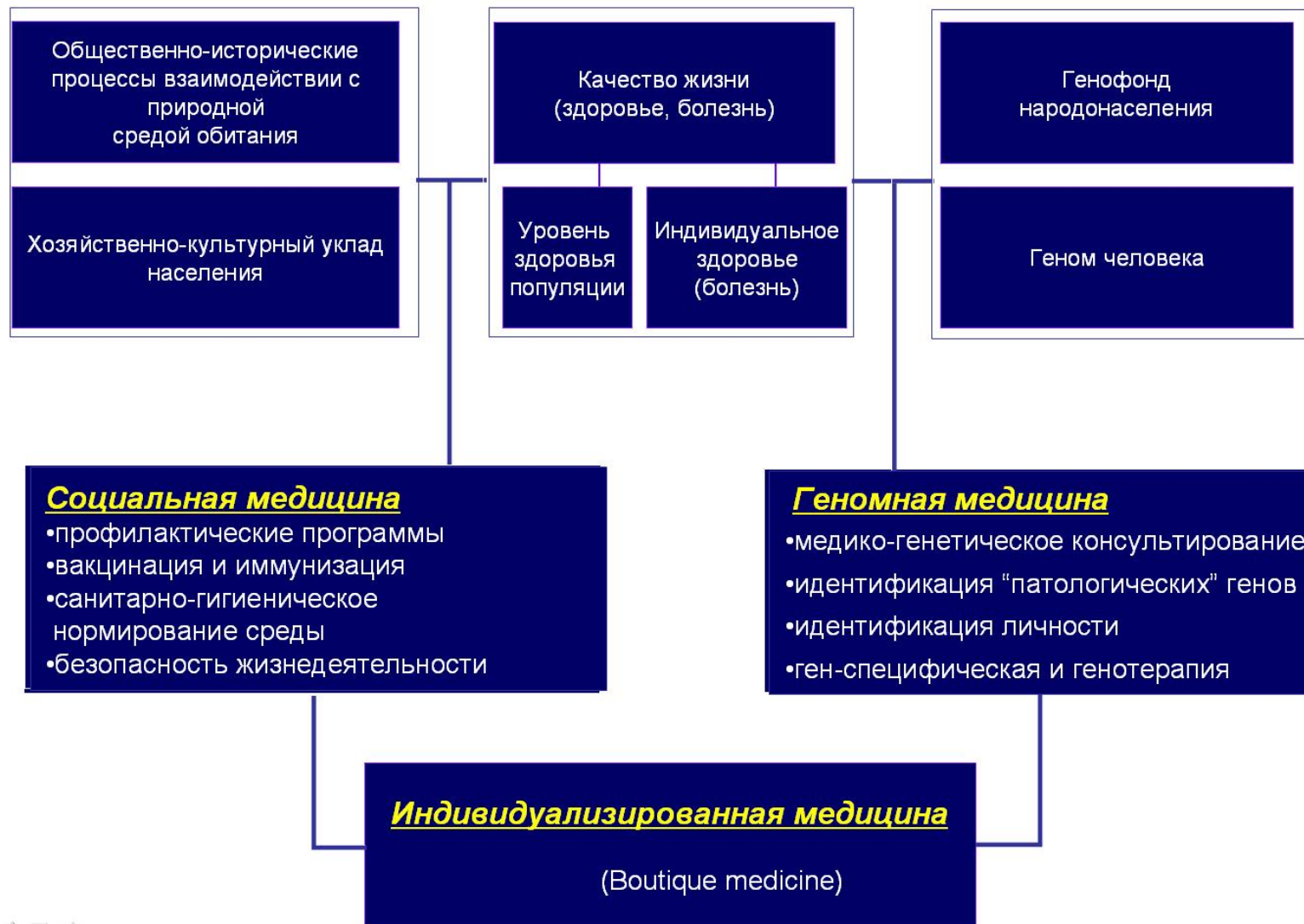
# Персонализированная геномная медицина: от матки до могилы приложения на всех стадиях индивидуального развития



- 2 - планирование семьи с использованием генетической информации родителей
- 9m - пренатальная диагностика хромосомных, моногенных болезней и ВПР
- 0 - сиквенс генома для диагностики неонатальных генетических и врожденных патологий
- 10 - выявление молекулярных основ недиагностированных в неонатальный период болезней
- 10 - 20 – разработка стратегии предупреждения распространенных болезней
- 20 - сиквенс генома патогенов для индивидуальной терапии инфекционных заболеваний
- 50 - омики для выявления драйверных мутаций и других биологических сигналов онкозаболеваний
- 60 - молекулярная диагностика и фармакотерапия МФЗ
- 90+ - оценка продолжительности жизни – «гены болезней», протективные варианты и модификаторы
- RIP - молекулярная аутопсия для выявления причины смерти и ее предотвращения у членов семьи и потомков

# Интеграция геномной и социальной медицины

Единство трех разделов медицины - социальной, геномной и персонализированной (Пузырёв, 2001, 2003)





Персонализированная медицина - решение «больших вызовов» и, одновременно, вызов для науки и общества

## **Научно-технологические вызовы:**

- Научная обоснованность подходов к персональной диагностике, терапии и профилактике болезней
- Соответствие технологий и инфраструктуры потребностям ПМ

## **Социальные вызовы:**

### **- Консумеризация**

(направленность на потребителя, свобода выбора, рыночная ориентация и государственное здравоохранение)

- **Респонсибилизация** (персональная ответственность за свое здоровье - соотношение между социальными гарантиями и персональными потребностями в медицинских услугах)

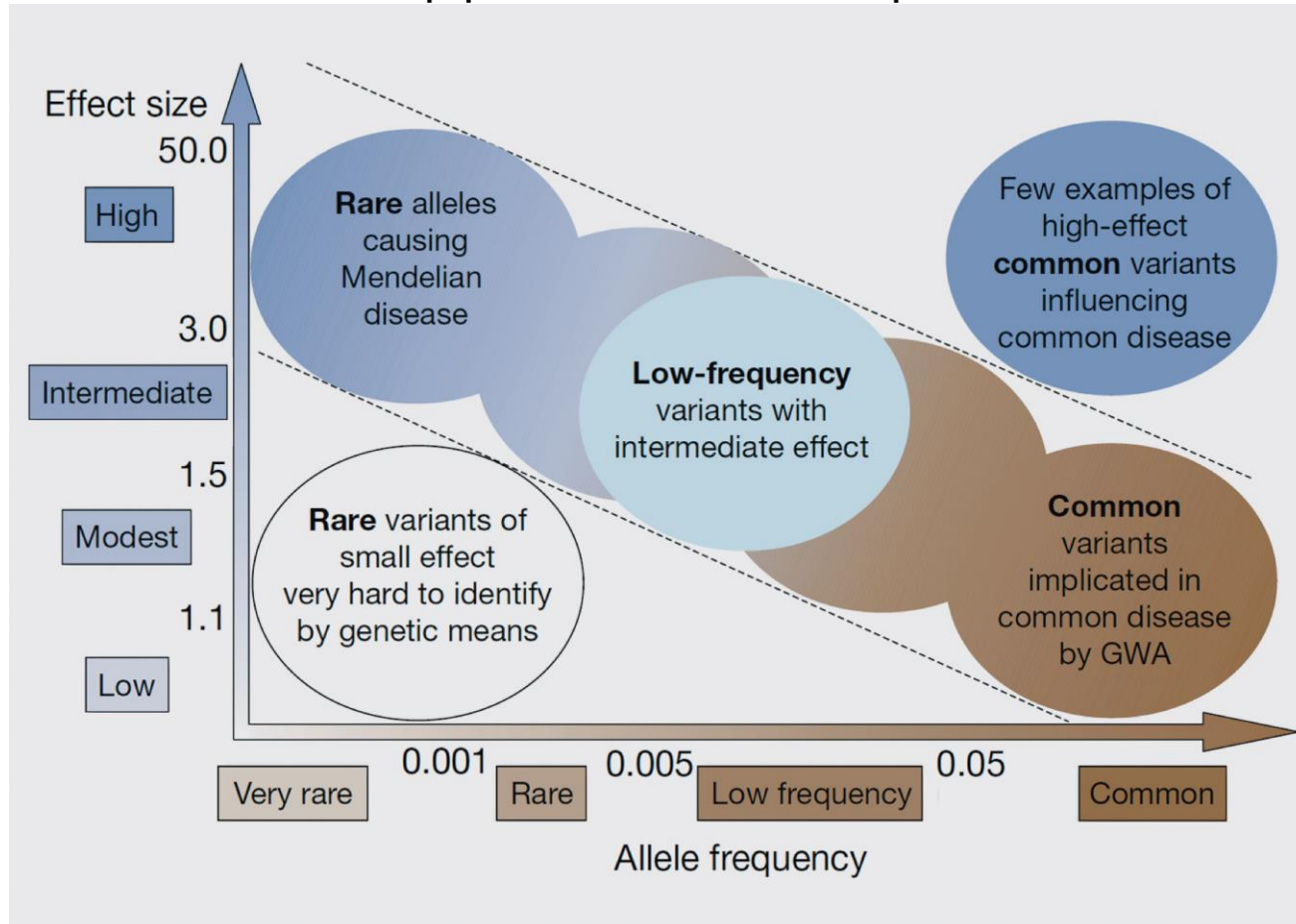
### **- Индивидуализация против солидарности**

(все мы со своими персональными особенностями «плывем в одной лодке»)

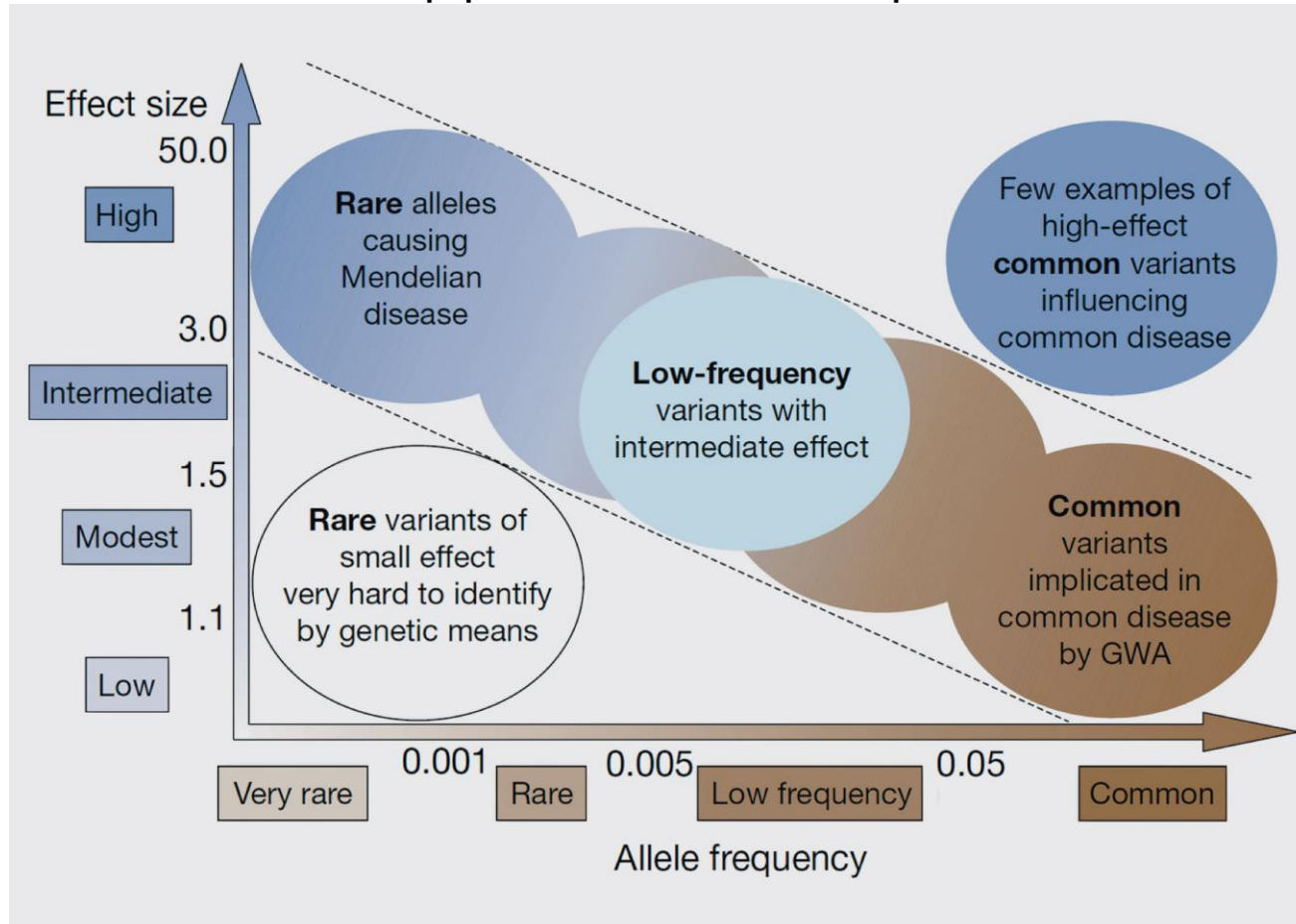
Разный риск – разные налоги, мед страховки? Проблема «генетической дискриминации»

Баланс между нужным для всех (чистый воздух, экологические нормы, вакцинация, иммунизация и т.п.) и индивидуальными потребностями)

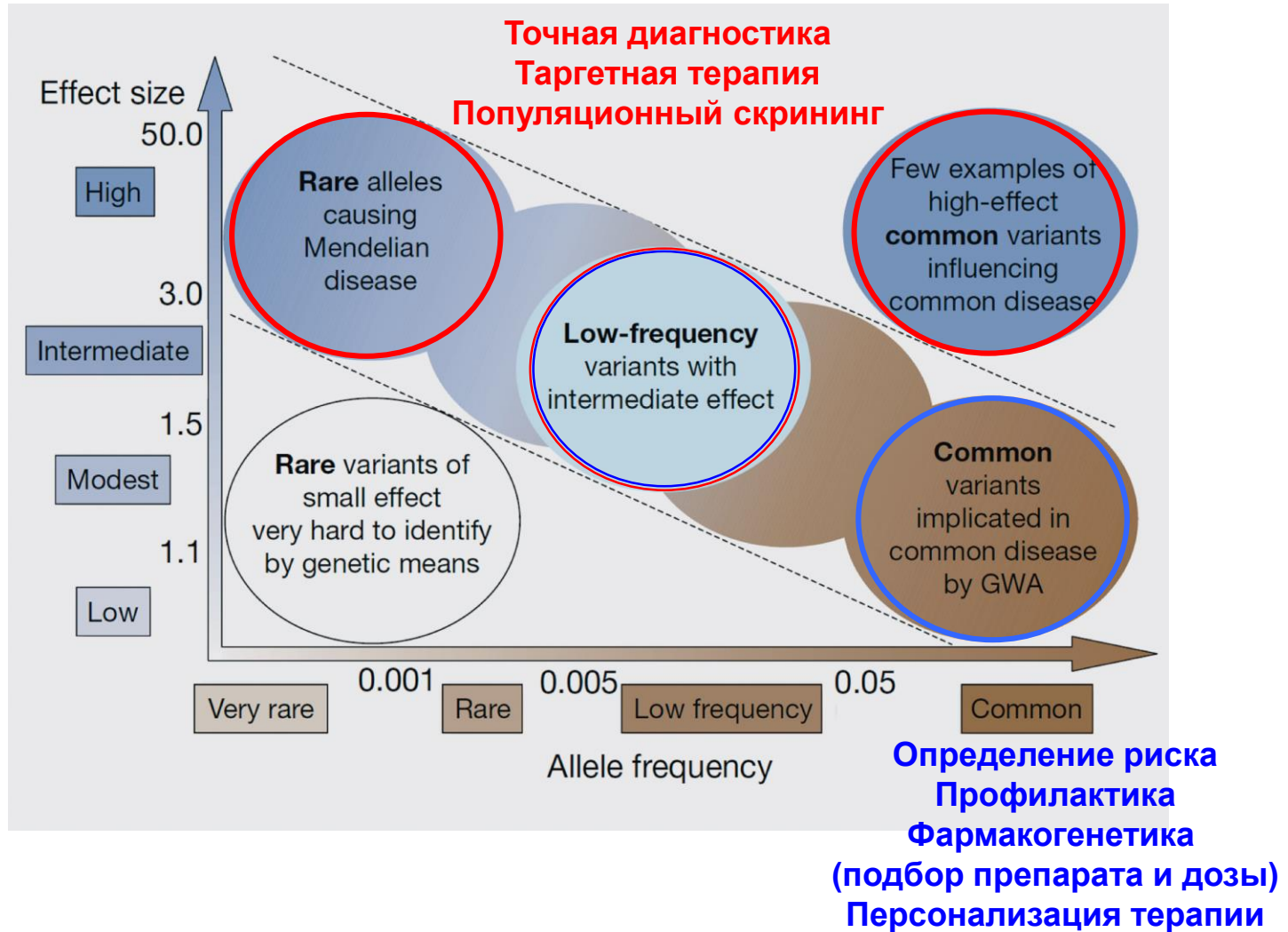
## Кластеризация патологических геномных вариантов по силе эффекта и частоте встречаемости



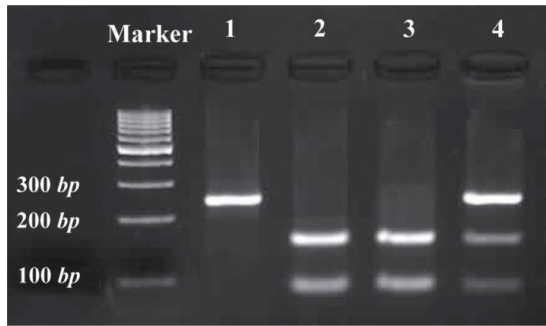
## Кластеризация патологических геномных вариантов по силе эффекта и частоте встречаемости



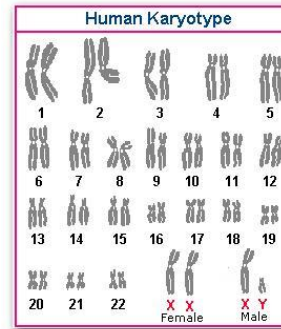
## Возможности персонализированной медицины



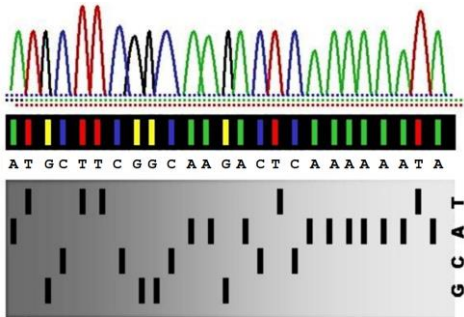
# Конвергенция технологий



ПДРФ, 1980-е



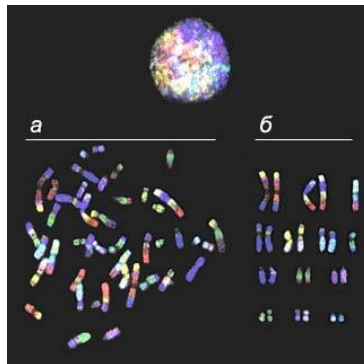
Кариотипирование, 1950-е



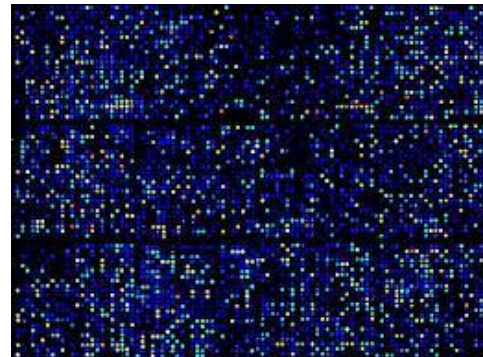
Секвенирование по Сэнгеру, 1970-е



NGS (MPS), 2010-е



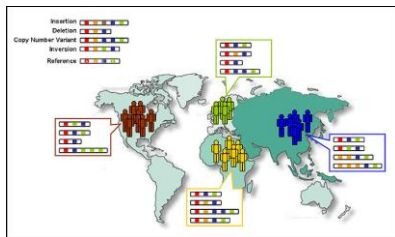
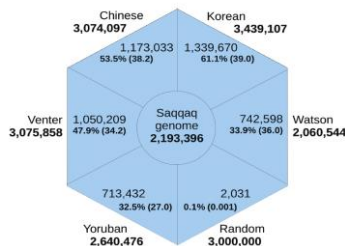
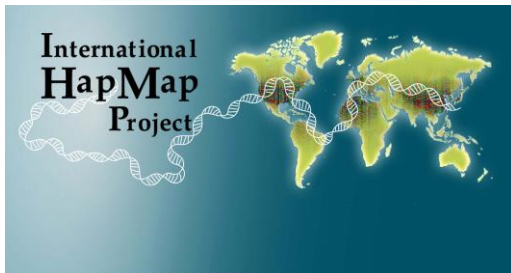
FISH, 1990-е



Микрочипы, 2000-е



# 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

10 000 000 \$ (геном Вентера, 2007)

10 000 – полный геном на базе NGS (2011)

1 000 \$ - сиквенс с одной молекулы (2015)

2008 – 2011 Проект «1000 геномов»

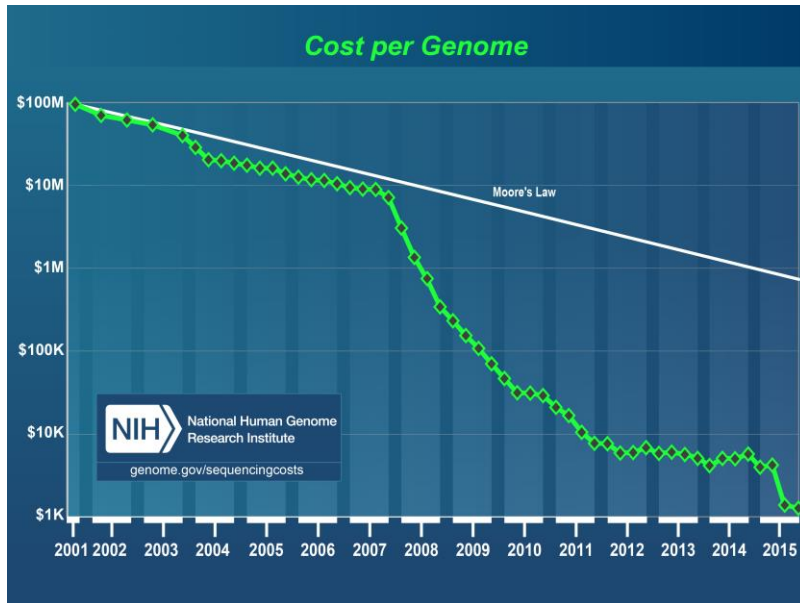
2012 – 2020 – национальные и

региональные геномные проекты

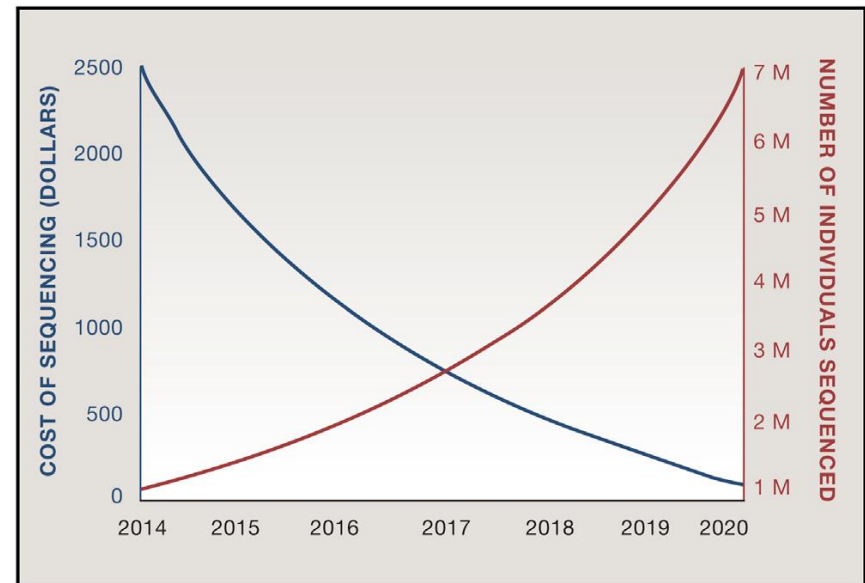
2020? Геном каждого

при рождении за 100 \$ ?

# Персональная геномика – базовая технология современной персонализированной медицины



NHGRI, 2015



Topol, Cell, 2014

# MPS и менделевские болезни: многообещающее начало

## 2009 - Proof of concept - Ng et al., Nature, 2009

Первая работа по применению NGS для поиска гена менделевского заболевания

Синдром Фримена-Шелдона (артрогрипоз дистальный, тип 2А, MIM 193700) - заболевание, характеризующееся наличием двух и более врожденных контрактур (стойких ограничений движений в суставе) дистальных частей конечностей, аномалиями рта и глотки и др. проявлениями.

WES, 4 больных, 8 экзотов образцов из HarMap для сравнения

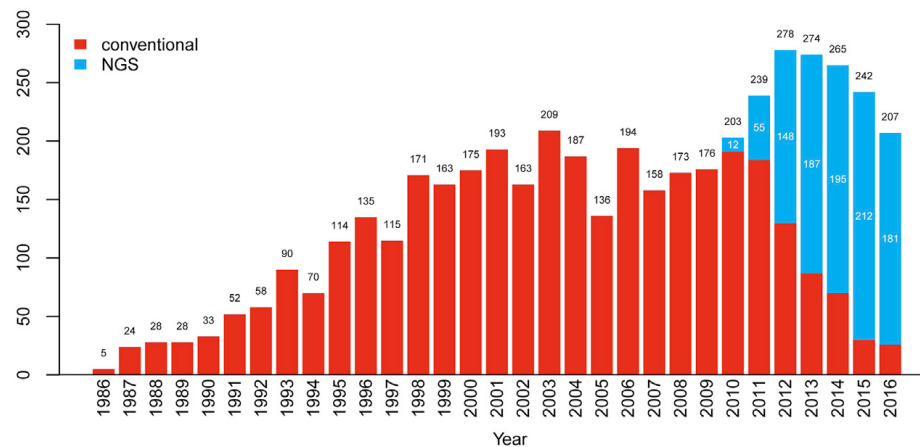
#193700						
ARTHROGRYPOSIS, DISTAL, TYPE 2A; DA2A						
<i>Alternative titles: symbols</i>						
FREEMAN-SHELDON SYNDROME; FSS						
WHISTLING FACE-WINDMILL VANE HAND SYNDROME						
CRANIOCARPOTARSAL DYSTROPHY						
CRANIOCARPOTARSAL DYSPLASIA						
<b>Phenotype-Gene Relationships</b>						
Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance (in progress)	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
17p13.1	Arthrogryposis, distal, type 2A	193700	AD	3	MYH3	160720

Число потенциально значимых мутаций (SNP, InDel) в 4 экзотомах						
						Any 3 of 4
						FSS24895
						FSS24895
						FSS10208
						FSS10208
						FSS10066
						FSS10066
						FSS22194
						FSS22194
Number of genes in which each affected has at least one...	Non-synonymous cSNP, splice site variant or coding indel (NS/SS/I)	4,510	3,284	2,765	2,479	3,768
	NS/SS/I not in dbSNP	513	128	71	53	119
	NS/SS/I not in eight HapMap exomes	799	168	53	21	160
	NS/SS/I neither in dbSNP nor eight HapMap exomes	360	38	8	1 (MYH3)	22
	...And predicted to be damaging	160	10	2	1 (MYH3)	3

2010 - Ng, S. B. *et al.* Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nature Genet.* – **первое открытие гена, вызывающего менделевскую болезнь (синдром Миллера) WES**

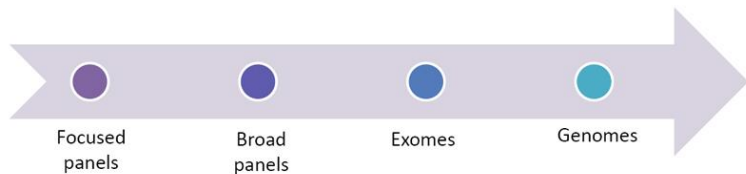
2010 - Hoischen, A. *et al.* De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel–Giedion syndrome. *Nature Genet.* – **первое NGS-открытие мутации de novo при редком синдроме (Шинцеля-Гидеона) WES**

Число новых генов редких болезней, открытых с помощью NGS (WES) в сравнении с обычными подходами  
(Boycott *et al.*, *Nat Genet.*, 2017)



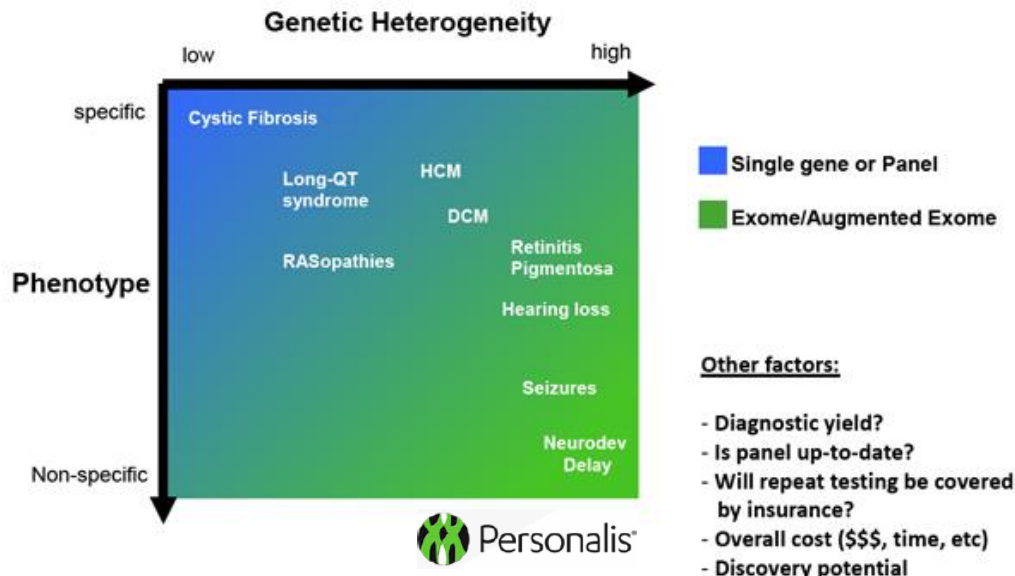


# NGS и менделевские болезни: что секвенировать?

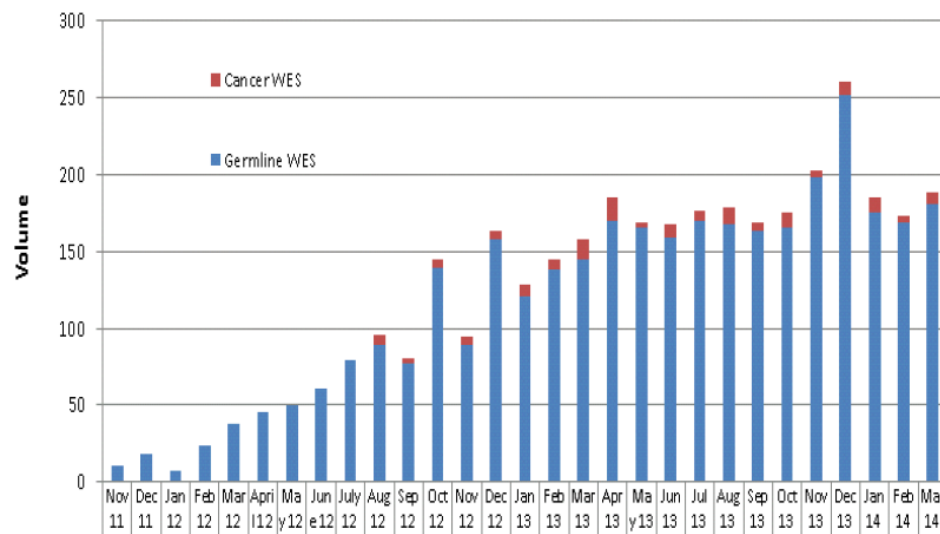


**Фокусные (таргетные) панели** – CFTR, PAH etc.  
**Широкие панели** – Cardio-panel, Inherited Disease Panel  
**Экзомы (WES)**  
**Геномы (WGS)**

R. Chen, 2014



Клинические экзомы (WES), Бейлоровский колледж медицины  
 11.2011 – 03.2014



2500 пациентов  
 85% - дети, 15% - взрослые  
 Наиболее частые болезни – неврология, УО  
 Постановка/уточнение диагноза – 25%

**Преимущества:**  
 - 20% диагнозов – в новых генах, открытых в 2012-13  
 - Обнаруживает больных с более чем 1 менделевской болезнью  
 - Обнаруживает рецессивные болезни, вызванные UPD (6 случаев)

# MPS и менделевские болезни: множество путей к цели



**8 CGC** (клинико-генетических центров) в Нидерландах  
**9 пациентов с кардиомиопатией** (установлен диагноз и найдены мутации)

**Оценка истории болезни:** LAB, CLINGEN, Multi  
**Сиквенс:** Геном, экзом, кардиопанель  
**Анализ данных:** BIOINF, LAB  
**Интерпретация:** LAB, CLINGEN

**Результат:**  
 1 CGC – 9/9  
 5 CGC – 8/9  
 1 CGC – 6/8  
 1 CGC – 7/9 + 1 неверно

Table 3 Responsibilities for various aspects of diagnostic process

	Main contact	Medical record	Sequencing, including sample prep	Data analysis, including filtering	Interpretation and report <sup>a</sup>	Counseling <sup>b</sup>
CGC1	LAB	CLINGEN	LAB	BIOINF (diagnostics)	LAB	NA
CGC2	Postdoc	CLINGEN	Sequencing facility	BIOINF (research)	LAB and CLINGEN	NA
CGC3	LAB	LAB	LAB	BIOINF (diagnostics)	CLINGEN	NA
CGC4	LAB	Multidisciplinary meeting	LAB	LAB	LAB and CLINGEN	NA
CGC5	LAB	LAB	LAB	BIOINF (diagnostics)	LAB	CARDIO
CGC6	LAB	Multidisciplinary meeting	Sequencing facility	LAB	LAB	NA
CGC7	LAB	LAB and CLINGEN	LAB	BIOINF (diagnostics)	LAB	NA
CGC8	LAB	Multidisciplinary meeting	LAB	BIOINF (diagnostics)	LAB	NA

Abbreviations: BIOINF, bioinformatician; CARDIO, cardiologist; CLINGEN, clinical geneticist; LAB, laboratory specialist clinical genetics; NA, not assessed.  
<sup>a</sup>This involves the selection of causal variants and relevant variants of unknown significance to be reported back to the referring specialists. Reports (also referred to as 'outcome letters') comprise full interpretation of all variants reported.  
<sup>b</sup>Counseling was not literally done as a part of this study, but CGC 5 provided a summary of the counseling that would be done for each patient.

Table 2 Diagnosis for 9 CARDIO patients<sup>a</sup>

Patient	CGC 1	CGC 2	CGC 3	CGC 4	CGC 5	CGC 6	CGC 7	CGC 8
1	TNNI3	TNNI3	TNNI3	TNNI3	TNNI3	TNNI3	TNNI3	TNNI3
2	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3
3	MYH7	MYH7	MYH7	MYH7	MYH7	MYH7	MYH7	MYH7
4	-	-	-	-	-	-	MYH7	-
5	LMNA	LMNA	LMNA	LMNA	LMNA	LMNA	LMNA	NA
6	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3
7	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3
8	PLN	PLN	PLN	PLN	PLN	PLN	PLN	PLN
9	<b>GLA</b>	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	-

<sup>a</sup>Each center independently provided a diagnosis for each patient based on the most likely gene mutation. The table cells indicate in which gene the particular center identified the causal variant for the corresponding patient. Discordant diagnoses are indicated in bold. Only one center reported a causal mutation for patient 4. NA, not assessed; '-', no causal variant reported.

Vrijenhoek, EJHG, 2015

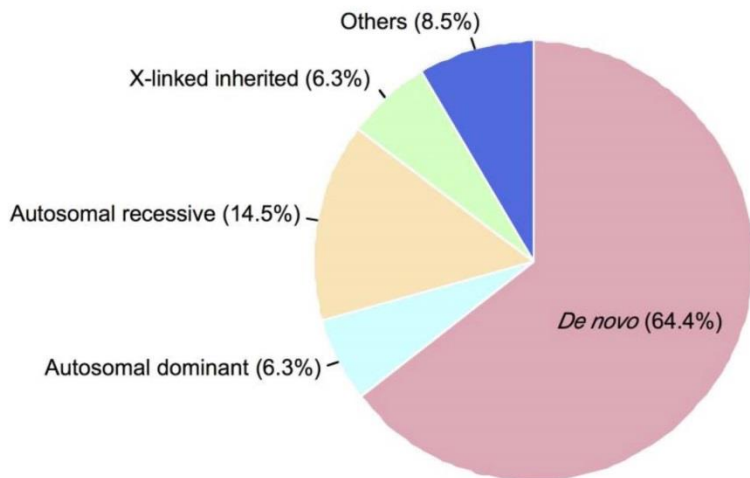
# MPS и редкие (орфанные) болезни

**РЕДКОЕ (ОРФАННОЕ) ЗАБОЛЕВАНИЕ** (rare disease) – это встречающееся с определенной частотой, жизнеугрожающее или хроническое прогрессирующее заболевание, без лечения приводящее к смерти или инвалидизации больного. В России - < 1:10000. Перечень из 24 орфанных болезней.

**УЛЬТРА-РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ** (ultra-rare disease) – частота < 1:50000.

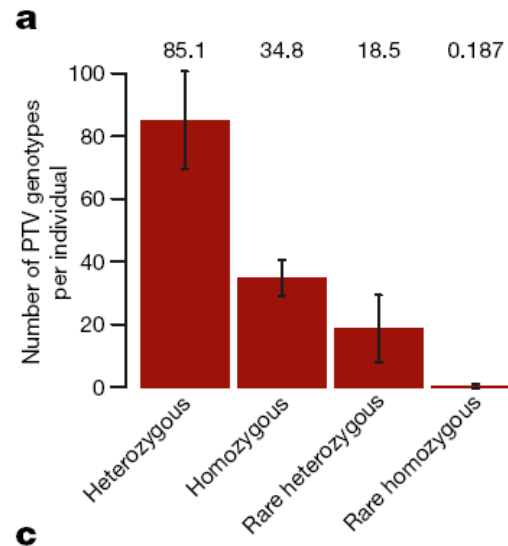
## The Deciphering Developmental Disorders Study (DDDS, Nature, 2014)

- 1133 пациента с тяжелыми недиагностированными DD
- WES + aCGH
- 12 новых генов
- 31% установленных диагнозов (в т.ч. – 3% - в новых генах)

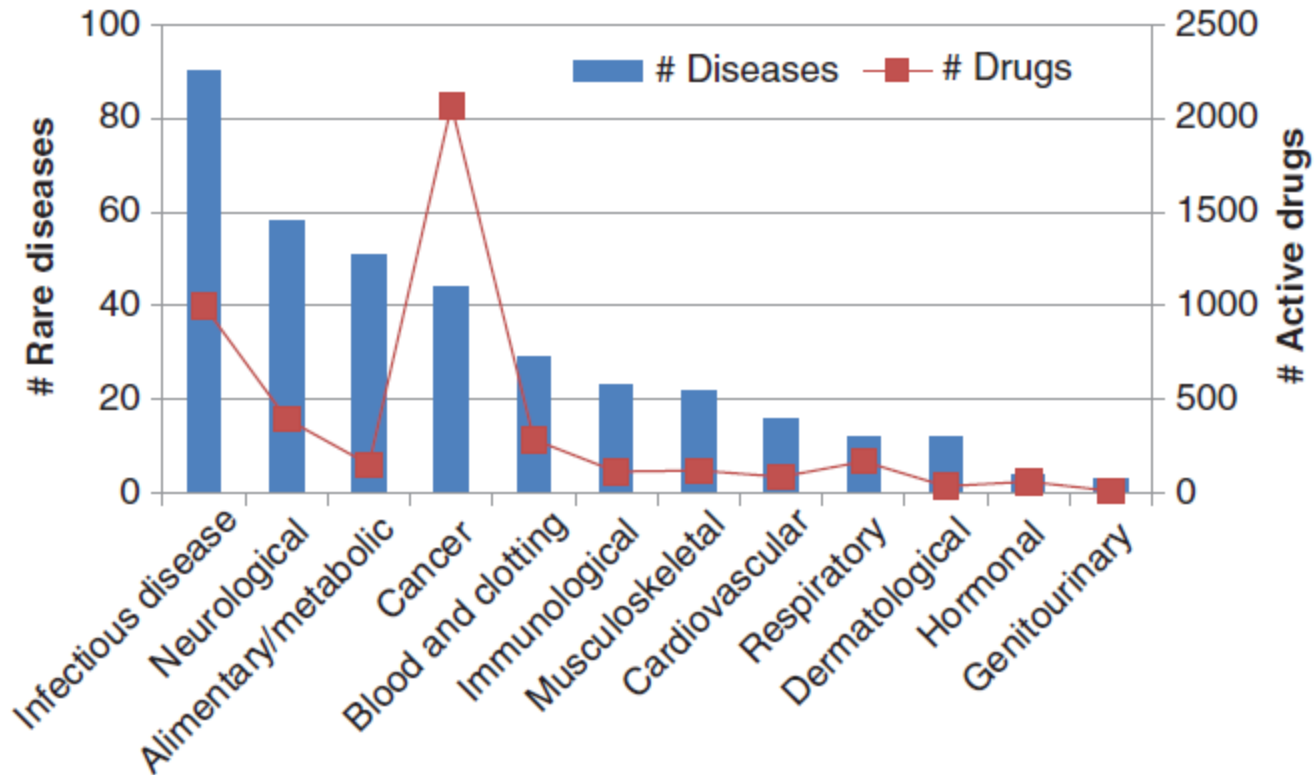


## Exome Aggregation Consortium (ExAC) (Lek et al., Nature, Aug 2016)

- 60706 экзомов
- 3230 генов с полной делецией гена или укороченным белком
- 72% (2300 генов) – не связаны с фенотипом в OMIM – ресурс для редких и ультра-редких болезней
- 85 гетеро- и 35 гомозиготных PTV (protein-truncated variant) на экзом, включая 20 редких



## КОЛИЧЕСТВО РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАЗРАБАТЫВАЕМЫХ ДЛЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОРАЖЕНИЯ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ



Л.П. Назаренко *no* Stephens J, Blazynski C Rare disease landscape: will the blockbuster model be replaced? *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2014 2:8 , 797-806

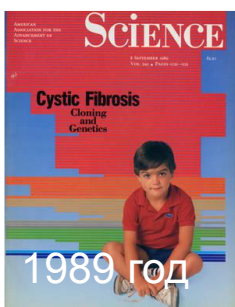
## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Подход	Лечение	Заболевание
<b>Потеря функции белка (рецессивные заболевания)</b>		
Замещение ДНК	Генная терапия	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
	Трансплантация костного мозга	Мукополисахаридозы
Коррекция сплайсинга	Антисмысловые олигонуклеотиды	Мышечная дистрофия Дюшенна*
	Маленькие молекулы	Семейная дизавтономия *
Увеличение мРНК	Маленькие молекулы	Спинальная мышечная атрофия*
Замещение белка	Фермент замещающая терапия	Лизосомные болезни
Увеличение активности, стабильности или уровня белка	Прочитывание «сквозь» терминатор трансляции	Мышечная дистрофия Дюшенна*
	Шаперон терапия	Муковисцидоз, транстиретин амилоидоз
	Ингибирование протеосом	Болезнь Помпе*
<b>Приобретение функции белка (доминантные заболевания)</b>		
Снижение транскрипции	Антисмысловые олигонуклеотиды	Миотоническая дистрофия*
	РНК интерференция	Болезнь Гентингтона*
Ингибирование белка	Маленькие молекулы	Синдром Нунан*

Л.П. Назаренко *no Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. Nat Rev Genet. 2013 Oct;14(10):681-91.*



# Прецизионная медицина для менделевских болезней



Лекарственный препарат, влияющий на причину, а не на симптомы муковисцидоза



Потенциаторы (Калидеко) - класс лекарственных препаратов, которые корректируют работу каналов, что позволяет улучшить транспорт ионов хлора.



Корректоры (VX-809) - класс лекарственных препаратов, которые позволяют аномальной форме белка CFTR пройти через внутриклеточную систему контроля качества и занять правильное расположение на поверхности мембраны.

# Looking at genes – ~95% of heritability is missing

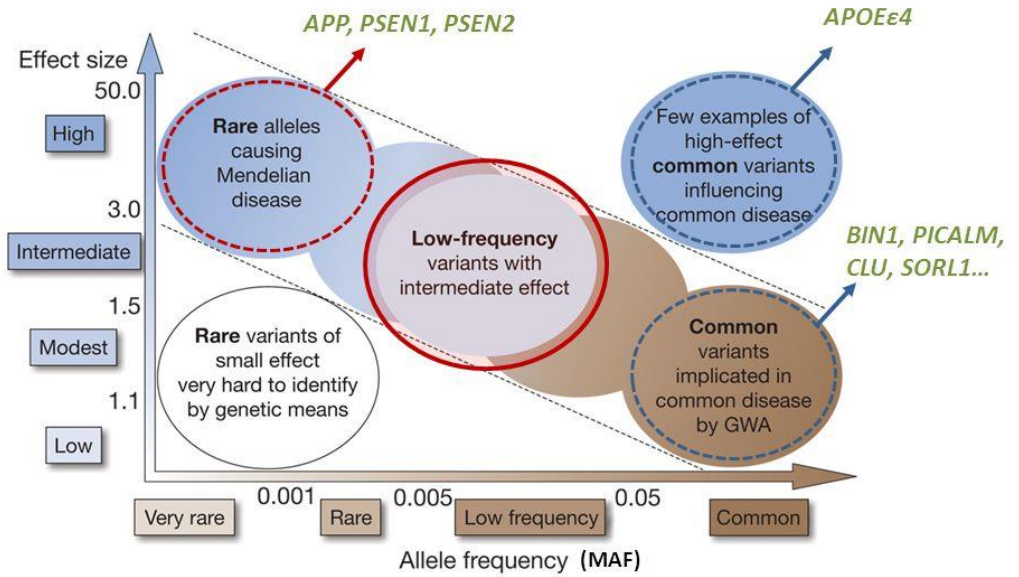
NEWS FEATURE PERSONAL GENOMES | BY BRENDAN MAHER FOR NEWSMAGAZINE



## The case of the missing heritability

When scientists opened up the human genome, they expected to find the genetic components of common traits and diseases. But they were nowhere to be seen. **Brendan Maher** shines a light on six places where the missing loot could be stashed away.

## “Missing heritability” in Alzheimer disease



Wood et al (~450 соавторов), Nature Genetics 2014.

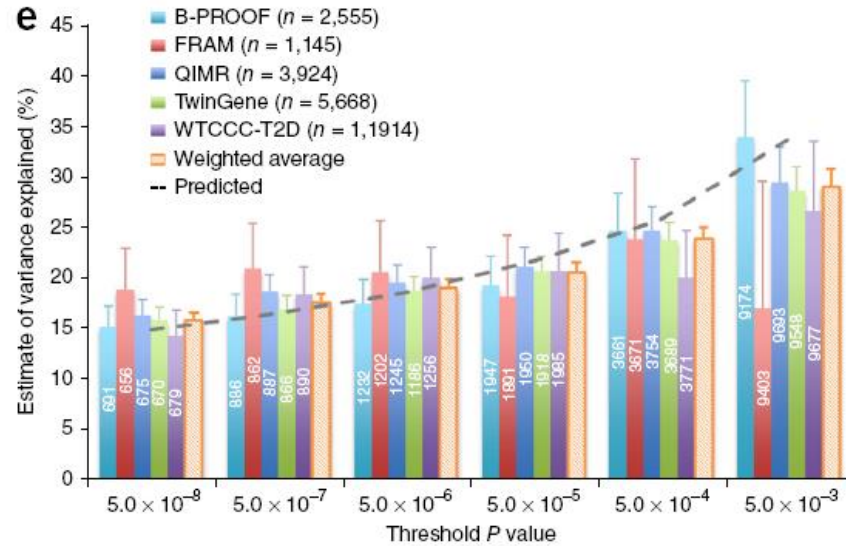
Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height

Рост.  $h = 60-70\%$

Мета-анализ 79 GWAS

$N = 253,288$

9500 SNPs объясняют 29% наследуемости роста





Wood et al (~450 соавторов), Nature Genetics 2014.

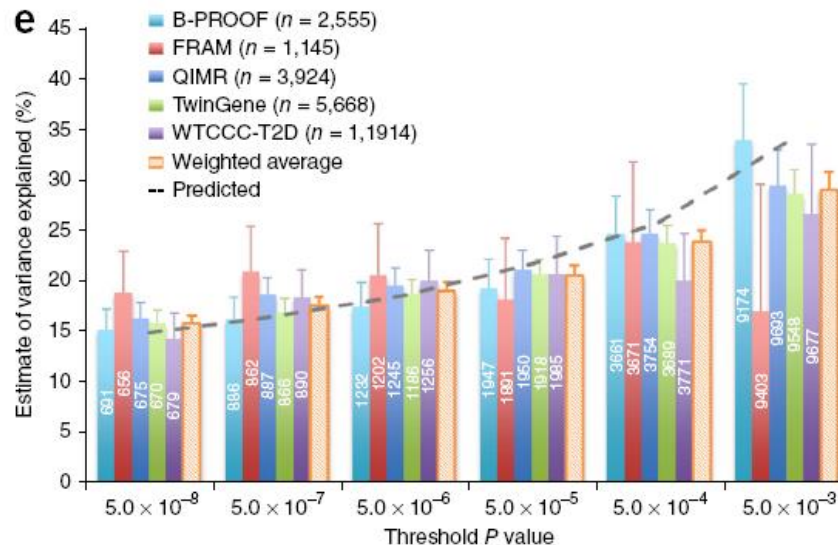
Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height

Рост.  $h = 60-70\%$

Мета-анализ 79 GWAS

$N = 253,288$

9500 SNPs объясняют 29% наследуемости роста



Yang et al., Nature Genetics 2015

Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index

WGS

$N = 44,126$

17 mln imputed SNPs

Рост: 56% варибельности ( $h = 60-70\%$ )

BMI: 27% варибельности ( $h = 30-40\%$ )

# Персональная геномика и риск частых заболеваний



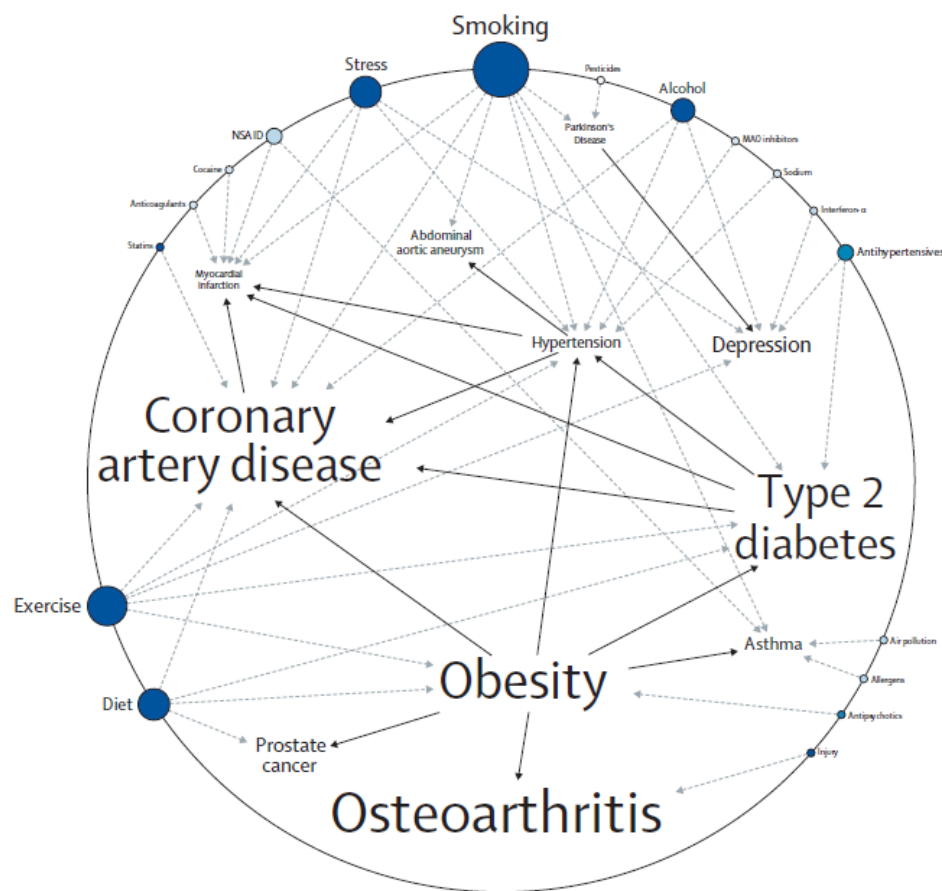
## Мои «гены ожирения»

Ген	SNP	Генотип	Влияние	Вклад	Достоверность	Исследования
FTO (fat mass and obesity associated)	rs1421085	AG	↑	1.13	***	PMID17496892
FTO (fat mass and obesity associated)	rs17817449	AC	↑	1.13	***	PMID17658951
FTO (fat mass and obesity associated)	rs1121980	AG	↑	1.45	***	PMID18159244
SLC6A14 (Solute Carrier Family 6 (Amino Acid Transporter), Member 14)	rs2071877	GG	↓	0.87	***	omim300306.
APOA2 (Apolipoprotein A2)	rs5082	AG	↓	0.87	**	PMID17446329
CTNNB1 (Catenin, Beta Like 1)	rs6013029	AA	↑	1.23	***	PMID18325910
APOA5 (Apolipoprotein A5)	rs662799	AA	↓	0.87	***	PMID17211608
KLF7 (Kruppel-like factor 7 )	rs7568369	CC	↓	0.87	***	PMID19147600
PCSK1 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1)	rs6232	AA	↓	0.87	***	PMID18604207
FAM71F1 (family with sequence similarity 71, member F1)	rs6971091	AG	↑	1.73	**	PMID18317470

Дотестовый риск: 31% (частота ожирения у мужчин > 40 лет)  
 Кумулятивный генетический риск: 1.96  
 Послетестовый риск: 61%

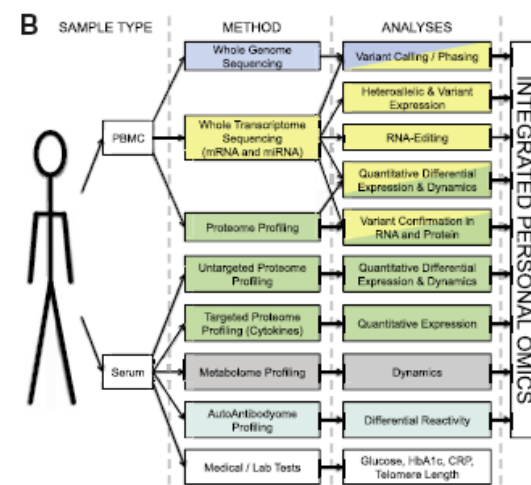
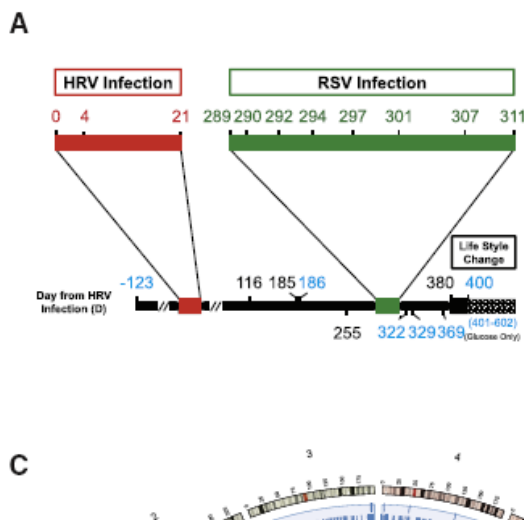
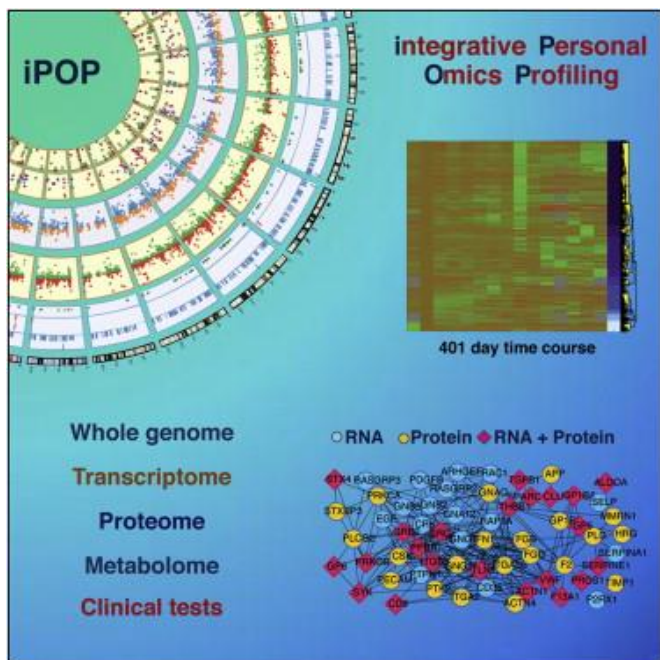
## Clinical assessment incorporating a personal genome

*Euan A Ashley, Atul J Butte, Matthew T Wheeler, Rong Chen, Teri E Klein, Frederick E Dewey, Joel T Dudley, Kelly E Ormond, Aleksandra Pavlovic, Alexander A Morgan, Dmitry Pushkarev, Norma F Neff, Louanne Hudgins, Li Gong, Laura M Hodges, Dorit S Berlin, Caroline F Thorn, Katrin Sangkuhl, Joan M Hebert, Mark Woon, Hersh Sagreiya, Ryan Whaley, Joshua W Knowles, Michael F Chou, Joseph V Thakuria, Abraham M Rosenbaum, Alexander Wait Zaranek, George M Church, Henry T Greely, Stephen R Quake, Russ B Altman*



## Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes

Rui Chen,<sup>1,11</sup> George I. Mias,<sup>1,11</sup> Jennifer Li-Pook-Tham,<sup>1,11</sup> Lihua Jiang,<sup>1,11</sup> Hugo Y.K. Lam,<sup>1,12</sup> Rong Chen,<sup>2,12</sup> Elana Mirami,<sup>1</sup> Konrad J. Karczewski,<sup>1</sup> Manoj Hariharan,<sup>1</sup> Frederick E. Dewey,<sup>3</sup> Yong Cheng,<sup>1</sup> Michael J. Clark,<sup>1</sup> Hogune Im,<sup>1</sup> Lukas Habegger,<sup>6,7</sup> Suganthi Balasubramanian,<sup>6,7</sup> Maeva O'Huallachain,<sup>1</sup> Joel T. Dudley,<sup>2</sup> Sara Hillenmeyer,<sup>1</sup> Rajini Haraksingh,<sup>1</sup> Donald Sharon,<sup>1</sup> Ghia Euskirchen,<sup>1</sup> Phil Lacroute,<sup>1</sup> Keith Bettinger,<sup>1</sup> Alan P. Boyle,<sup>1</sup> Maya Kasowski,<sup>1</sup> Fabian Grubert,<sup>1</sup> Scott Seki,<sup>2</sup> Marco Garcia,<sup>2</sup> Michelle Whirl-Carrillo,<sup>1</sup> Mercedes Gallardo,<sup>9,10</sup> Maria A. Blasco,<sup>9</sup> Peter L. Greenberg,<sup>4</sup> Phyllis Snyder,<sup>1</sup> Teri E. Klein,<sup>1</sup> Russ B. Altman,<sup>1,5</sup> Atul J. Butte,<sup>2</sup> Euan A. Ashley,<sup>3</sup> Mark Gerstein,<sup>6,7,8</sup> Kari C. Nadeau,<sup>2</sup> Hua Tang,<sup>1</sup> and Michael Snyder<sup>1,\*</sup>







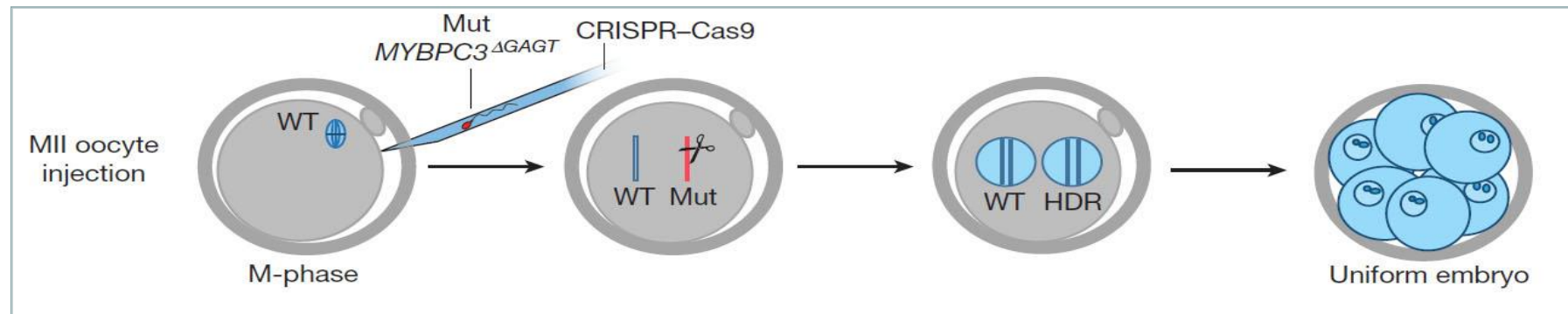
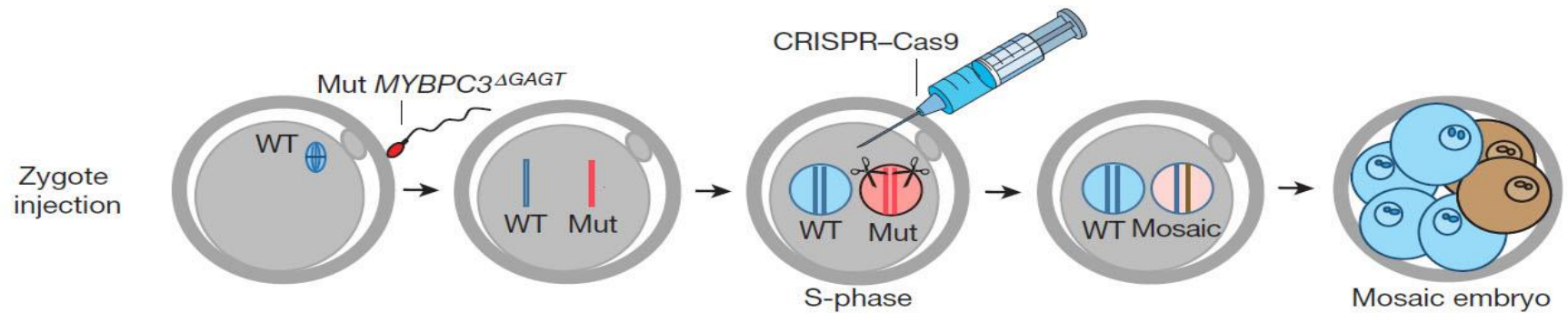
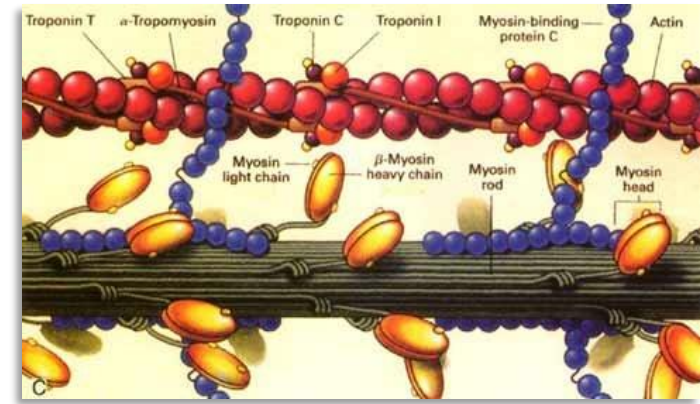
Первый успешный пример редактирования аутосомно-доминантной мутации в эмбрионах человека: MYBPC3, Гипертрофическая кардиомиопатия

## ARTICLE

doi:10.1038/nature23305

### Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos

Hong Ma<sup>1\*</sup>, Nuria Martí-Gutierrez<sup>1\*</sup>, Sang-Wook Park<sup>2\*</sup>, Jun Wu<sup>3\*</sup>, Yeonmi Lee<sup>1</sup>, Keiichiro Suzuki<sup>3</sup>, Amy Koski<sup>1</sup>, Dongmei Ji<sup>1</sup>, Tomonari Hayama<sup>1</sup>, Riffat Ahmed<sup>1</sup>, Hayley Darby<sup>1</sup>, Crystal Van Dyken<sup>1</sup>, Ying Li<sup>1</sup>, Eunju Kang<sup>1</sup>, A. -Reum Park<sup>2</sup>, Daesik Kim<sup>4</sup>, Sang-Tae Kim<sup>2</sup>, Jianhui Gong<sup>5,6,7,8</sup>, Ying Gu<sup>5,6,7</sup>, Xun Xu<sup>5,6,7</sup>, David Battaglia<sup>1,9</sup>, Sacha A. Krieg<sup>9</sup>, David M. Lee<sup>9</sup>, Diana H. Wu<sup>9</sup>, Don P. Wolf<sup>1</sup>, Stephen B. Heitner<sup>10</sup>, Juan Carlos Izpisua Belmonte<sup>3§</sup>, Paula Amato<sup>1,9§</sup>, Jin-Soo Kim<sup>2,4§</sup>, Sanjiv Kaul<sup>10§</sup> & Shoukhrat Mitalipov<sup>1,10§</sup>

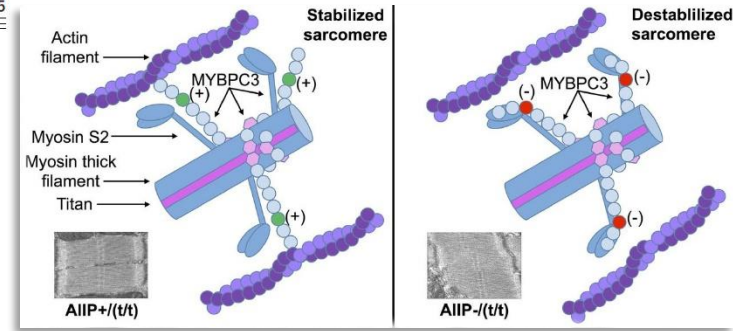


# ARTICLE

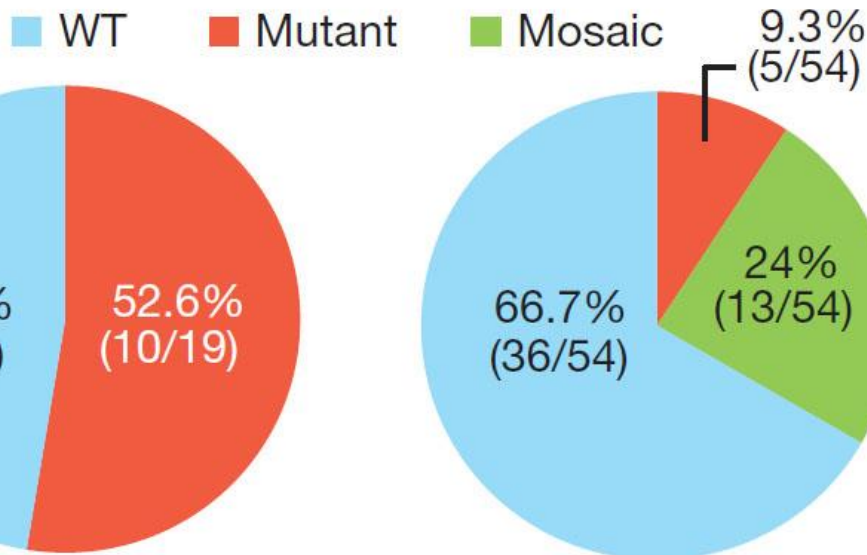
doi:10.1038/nature23305

## Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos

Hong Ma<sup>1\*</sup>, Nuria Marti-Gutierrez<sup>1\*</sup>, Sang-Wook Park<sup>2\*</sup>, Jun Wu<sup>3\*</sup>, Yeonmi Lee<sup>1</sup>, Keiichiro Suzuki<sup>3</sup>, Amy Koski<sup>1</sup>, Dongmei Ji<sup>1</sup>, Tomonari Hayama<sup>1</sup>, Riffat Ahmed<sup>1</sup>, Hayley Darby<sup>1</sup>, Crystal Van Dyken<sup>1</sup>, Ying Li<sup>1</sup>, Eunju Kang<sup>1</sup>, A.-Reum Park<sup>2</sup>, Daesik Kim<sup>4</sup>, Sang-Tae Kim<sup>2</sup>, Jianhui Gong<sup>5,6,7,8</sup>, Ying Gu<sup>5,6,7</sup>, Xun Xu<sup>5,6,7</sup>, David Battaglia<sup>1,9</sup>, Sacha A. Krieg<sup>9</sup>, David M. Lee<sup>9</sup>, Diana H. Wu<sup>9</sup>, Don P. Wolf<sup>1</sup>, Stephen B. Heitner<sup>10</sup>, Juan Carlos Izpisua Belmonte<sup>3,8</sup>, Paula Amato<sup>1,9,8</sup>, Jin-Soo Kim<sup>2,4,8</sup>, Sanjiv Kaul<sup>10,8</sup> & Shoukhrat Mitalipov<sup>1,10,8</sup>

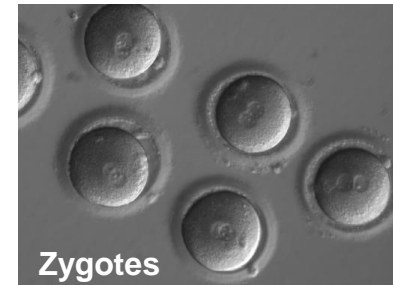


Targeting outcomes in embryos



Control embryos

S-phase-injected embryos

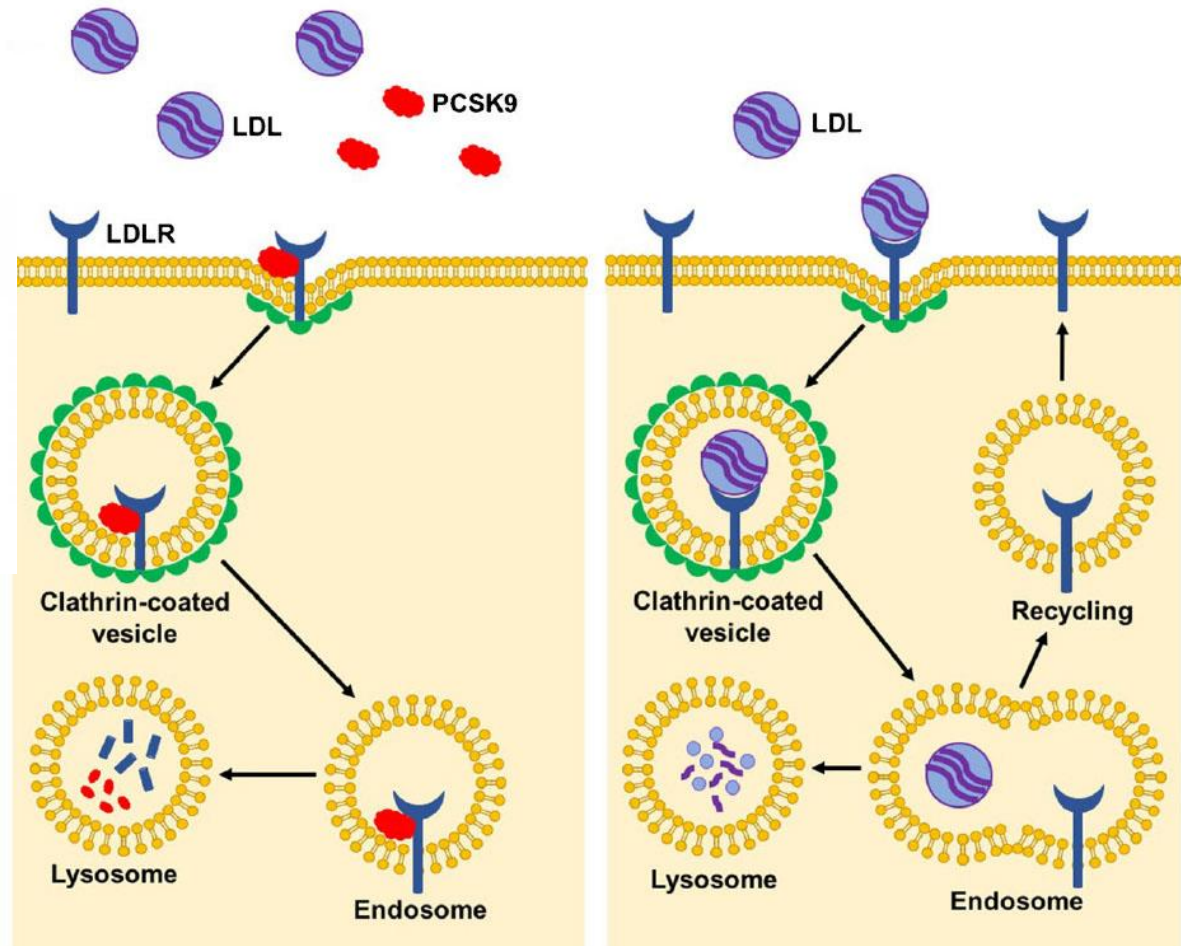




Лечение дислипидемий с помощью технологий редактирования генома

## Treatment of Dyslipidemia Using CRISPR/Cas9 Genome Editing

Alexandra C. Chadwick<sup>1</sup> • Kiran Musunuru<sup>1,2</sup>



# Персонализация терапии онкологических заболеваний



**Выявлены CNV в определенных регионах хромосом, сопряженные с эффективностью НХТ:**

- делеция локусов генов ABC:
- *ABCB1-7q21.1, ABCB3-6p21.32, ABCC1-16p13.1,*
- *ABCG2-4q22, MVP-16p11.2*
- делеция *18p11.21* региона
- делеция *11q22.1 – 23.3* региона
- амплификация *1q24.1-43* региона

Хромосомные aberrации в клетках опухоли: связь с эффективностью ХТ

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2014. № 3

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

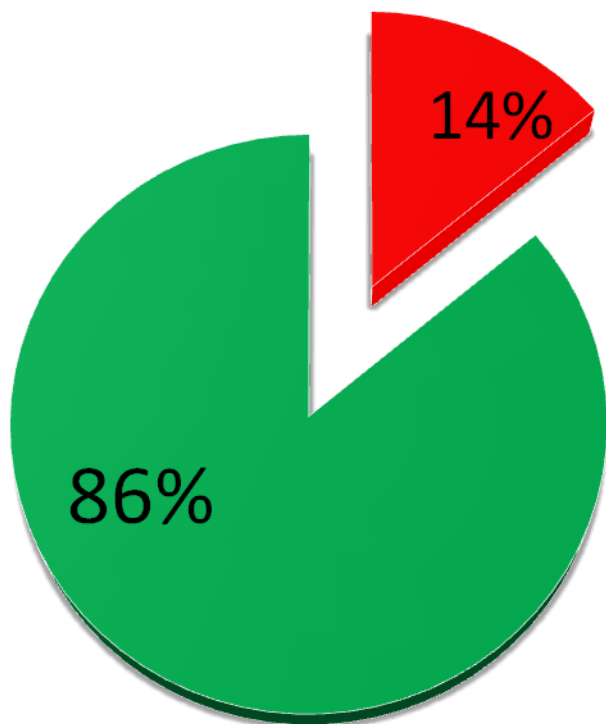
УДК: 618.19-006.6:615.28:575.224.23

МИКРОМАТРИЧНЫЙ АНАЛИЗ АНОМАЛИЙ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СВЯЗЬ С ЭФФЕКТОМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

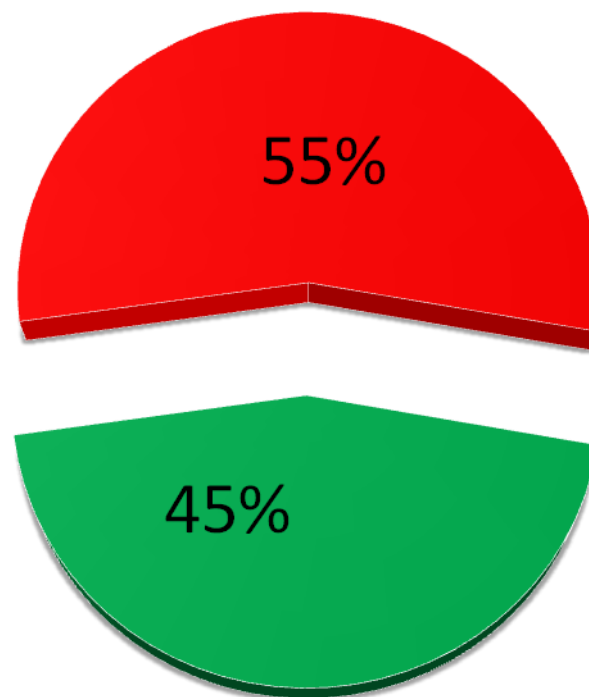
Н.В. Литвяков<sup>1,2</sup>, М.М. Цыганов<sup>1,2</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>1,2,3</sup>, Е.М. Слонимская<sup>1,2</sup>, П.В. Ивановская<sup>1</sup>, М.К. Ибрагимова<sup>1</sup>, Е.Ю. Гарбуков<sup>1</sup>, С.А. Коростелев<sup>1</sup>, О.Ю. Потапова<sup>3</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,3</sup>

## Персонализация назначения ХТ дает выигрыш в эффективности

Эффективность НАХТ в группе с персонализацией (n=21)



Эффективность НАХТ в контрольной группе (n=71)



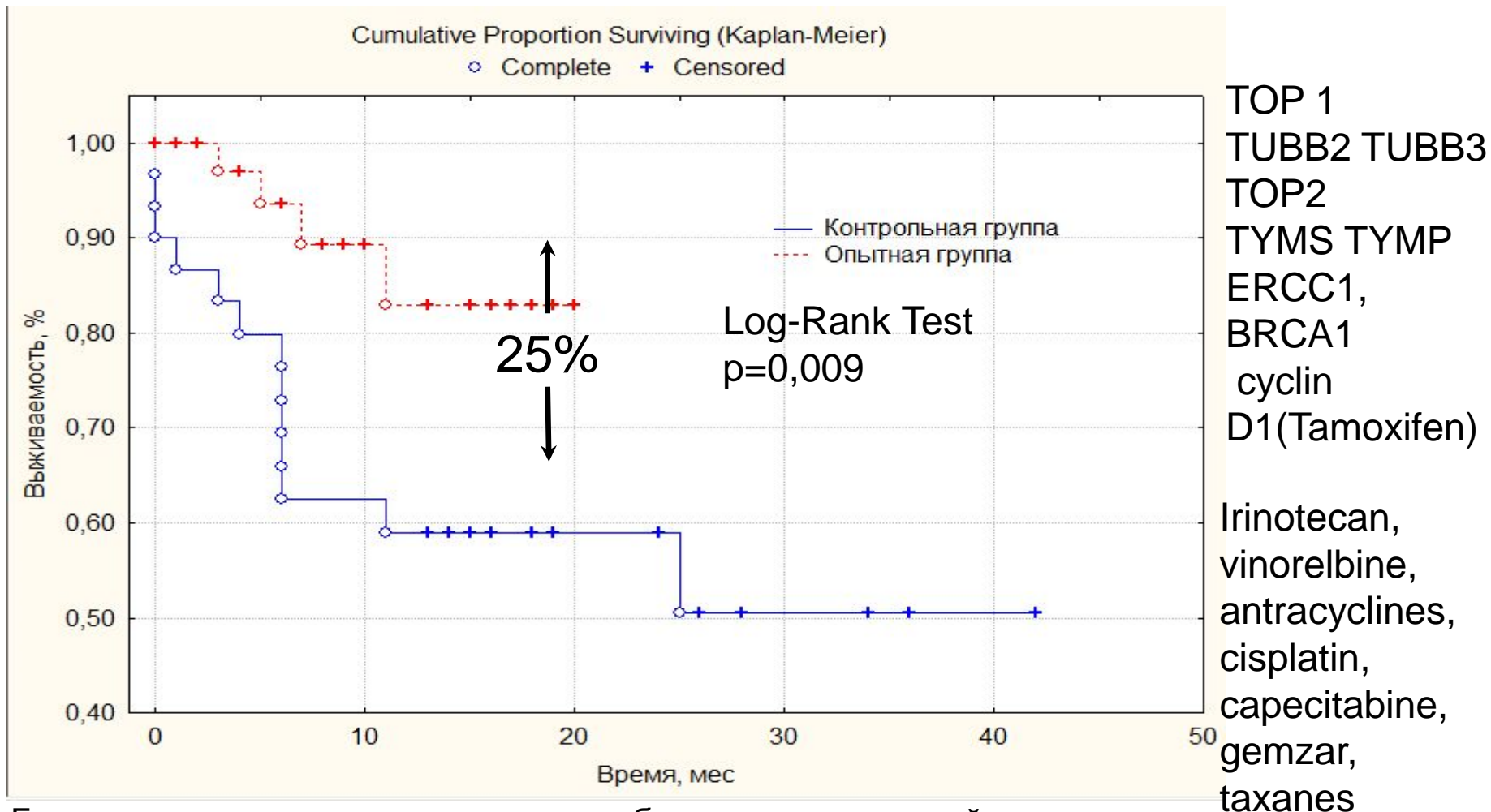
■ Стабилизация (n=3)

■ Частичная и полная регрессия (n=32)

■ Частичная и полная регрессия (n=18)

■ Стабилизация и прогрессирование (n=39)

## Персонализация назначения ХТ дает выигрыш в выживаемости



Безметастатическая выживаемость у больных контрольной группы и пациентов с персонифицированным назначением АХТ



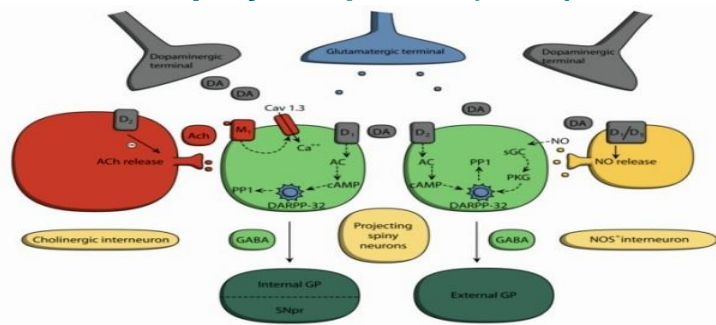
# Фармакогенетика антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у больных шизофренией

Выявлены особенности механизмов возникновения лекарственно-индуцированных дискинезий у больных с психическими и неврологическими расстройствами, которые связаны с нарушениями в функционировании экстрапирамидных путей и NMDA рецепторно-индуцированной эксайтотоксичности.

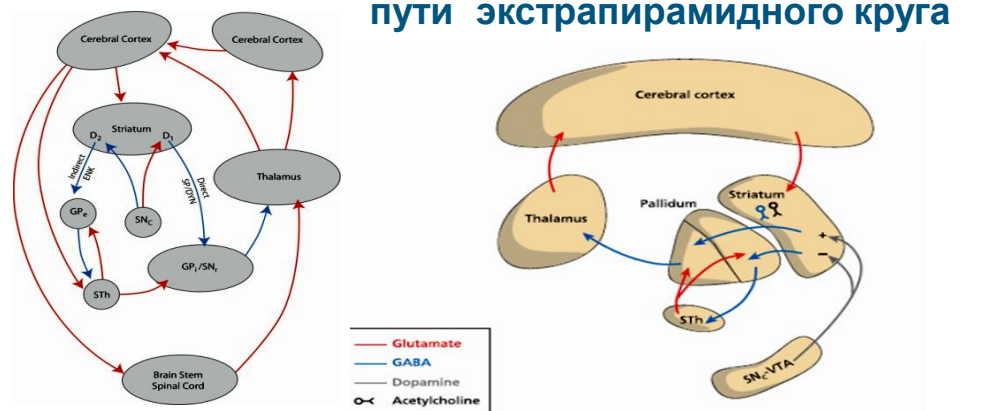
Показаны ассоциации генетических полиморфизмов субъединиц *GRIN2A* NMDA-рецепторов с леводопа-индуцированными дискинезиями при болезни Паркинсона и тардивной дискинезией у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии.

Результаты могут служить основой для разработки технологии прогнозирования риска развития дискинезий в рамках концепции персонализированной терапии.

## Схема нейротрансмиссии по прямому пути (справа) и непрямому пути (слева) *medium spiny* нейронов (MSN)



## Схемы функционирования прямого и непрямого пути экстрапирамидного круга



**ФЦП 2012-1.3.2-12-000-1002-2614 «Роль полиморфных вариантов генов системы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами» (2012–2013).**

**РФФИ 12-04-33072 «Патогенез двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами на фоне антипсихотической терапии: роль фармакогенетических факторов» (2013–2014).**

**РФФИ № 14-04-31876 мол. а «Эксайтотоксичность и деструктивные процессы в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств у больных шизофренией» (2014–2015).**

**РНФ 17-75-10055 «Фармакогенетика тардивной дискинезии при шизофрении: роль полиморфизмов генов мускариновых, адренергических и глутаматных рецепторов» (2017–2018).**

Ivanova SA, Toshchakova VA, Filipenko ML, Fedorenko OY, Boyarko EG, Boiko AS, Semke AV, Bokhan NA, Aftanas LI, Loonen AJ. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Apr;16(3):200-5. <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2014.995222> (IF 4,15)

Fedorenko O.Y., Loonen A.J.M., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Govorin N.V., Aftanas L.I., Ivanova S.A. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015. 18 (6) p.1-6: DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyu098> (IF 4.333).

Ivanova S.A., Geers L.M., Al Hadithy A.F., Pechlivanoglou P., Semke A.V., Vyalova N.M., Rudikov E.V., Fedorenko O.Y., Wilffert B., Bokhan N.A., Brouwers J.R., Loonen A.J. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014 Apr 3; 50: 172-7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015 (IF 4,361)

Anton J. M. Loonen, Svetlana A. Ivanova New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums* 2013 Volume 18 Issue 01 pp 15-20 doi: 10.1017/S1092852912000752 (IF 3,589)

Ivanova S.A., Al Hadithy A.F., Brazovskaya N., Semke A., Wilffert B., Fedorenko O., Brouwers J.R., Loonen A.J. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum Psychopharmacol*. 2012. V. 27. N. 3. P. 334–337. doi: 10.1002/hup.2226. (IF 2.097).

Ivanova S. A., Loonen A. J. M., Pechlivanoglou P., Freidin M. B., Al Hadithy A. F. Y., Rudikov E. V., Zhukova I. A., Govorin N. V., Sorokina V. A., Fedorenko O., Alifirova V. M., Semke A. V., Brouwers J. R. B. J., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Translational Psychiatry*. 2012. V. 2. N. 1.: e67; doi:10.1038/tp.2011.66 ([www.nature.com/tp](http://www.nature.com/tp)) (IF 5.62).





MPS и персональная геномика как перспективная технологическая база персонализированной медицины

Идентификация большей части генов и точная диагностика моногенных болезней

Прецизионная терапия некоторых орфанных заболеваний

Идентификация большей части «упущенной наследуемости» при МФЗ, разработка геномных и омиксных подходов для персонализации ДТГ

Персонализация терапии некоторых многофакторных болезней

Геномное редактирование как потенциальный инструмент таргетной терапии

Современная персонализированная медицина –  
результат интеграция или конвергенция (сближения)  
технологий, идей, открытий  
основанных на достижениях медицинской генетики и  
геномики человека



Современная медицинская генетика и геномика делают наукой персонализированную медицину