



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

УЧЕБНИК

ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Под редакцией
профессора С.В. Сучкова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	9
Предисловие	15
Список сокращений и условных обозначений.	31

РАЗДЕЛ I. ВВЕДЕНИЕ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННУЮ И ПРЕЦИЗИОННУЮ МЕДИЦИНУ: ОПЫТ ПРОШЛОГО И РЕАЛЬНОСТИ ДНЯ ЗАВТРАШНЕГО

Введение (<i>С.В. Сучков, Ю.М. Лопухин (1924–2016), John Mendelsohn (1936–2019), Hiroyuki Abe, Shawn Murphy, William G. Thilly, Dan M. Roden, David C. Christiani, David I. Smith, Н.Н. Камынина, Е.Н. Антонова, Yehuda Shoefeld, В.С. Сухоруков, Daniel Scherman, Б.А. Кобринский</i>)	35
Историческая справка	35
Соотношение «ремонтной» и профилактической медицины в структуре практического здравоохранения как фактор, определяющий здоровье нации и общую демографическую ситуацию	42
Глава 1. Принципы и общая стратегия персонализированной и прецизионной медицины	46
1.1. Основные задачи персонализированной и прецизионной медицины	47
1.2. Функциональная архитектура персонализированной и прецизионной медицины	50
Глава 2. Многомерная (системная) биология, трансляционная медицина и фундаментальные основы персонализированной и прецизионной медицины	66
2.1. Многомерная (системная) биология и персонализированная и прецизионная медицина	67
2.2. Возможности и перспективы лабораторной диагностики в рамках «омик»-ресурсов и задач персонализированной и прецизионной медицины	73
2.3. Геномика	73
2.4. Протеомика	89
2.5. Метабомика	97
2.6. Биоинформатика.	100
2.7. Значение многомерной биологии и трансляционной медицины для персонализированной и прецизионной медицины	106

Глава 3. Персонализированная и прецизионная медицина: роль и место на международной арене	109
Глава 4. Базовый инструментарий и процедурные аспекты персонализированной и прецизионной медицины.	113
4.1. Спектр базовых алгоритмов и протоколов предиктивно-доклинической и клинической диагностики и фармакотерапевтических мероприятий в рамках задач персонализированной и прецизионной медицины.	114
4.2. Особенности алгоритмов и персонализированных и прецизионных аффилированных протоколов диагностики с их поэтапной реализацией в практике врача будущего	114
4.3. Базовые критерии и инструменты доклинической и предиктивной диагностики для персонализированных и прецизионных аффилированных протоколов мониторинга аутоиммунных заболеваний.	116
4.4. Базовые критерии и инструменты доклинической и предиктивной диагностики для персонализированных и прецизионных аффилированных протоколов мониторинга аневризм крупных сосудов.	123
4.5. Генетический паспорт как неотъемлемая составляющая инструментария персонализированной и прецизионной медицины: вопросы дискриминации по наследственным признакам и биоэтика во врачебной практике	125
4.6. Особенности персонализированных и прецизионных протоколов фармакотерапевтических мероприятий.	128
Глава 5. Отраслевые задачи персонализированной и прецизионной медицины	133
5.1. Сахарный диабет 1-го типа и рассеянный склероз — две типовые модели хронического заболевания аутоиммунной природы с точки зрения персонализированной и прецизионной медицины	133
5.2. Хронические заболевания опухолевой природы (злокачественные новообразования) — третья типовая модель хронического заболевания с точки зрения персонализированной и прецизионной медицины.	157
Глава 6. Междисциплинарные аспекты персонализированной и прецизионной медицины	180
6.1. Глобальная реформа системы образования и подготовки кадров	180

6.2. Особенности реформы в системе медицинского образования	181
6.3. Эволюция персонализированной и прецизионной медицины и вопросы биоэтики в практике врача будущего и жизни нового общества.	185
Глава 7. Ожидаемые итоги и перспективы персонализированной и прецизионной медицины как глобального инструмента реструктуризации национальной системы здравоохранения	189
7.1. Перспективы для сферы инновационного бизнеса и производственного сектора	190
7.2. Перспективы для здравоохранения, системы охраны здоровья нации и биобезопасности	194
Заключение.	195

РАЗДЕЛ II. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Глава 8. Введение в многомерную биологию как источник фундаментальных знаний для развития и внедрения в практику модели персонализированной и прецизионной медицины как обновляемой модели здравоохранения (Б.А.Кобринский, Dick van Gent, Г.Б.Белостоцкая, Aleksey Basnakiyan, Michael Rieder, С.В.Сучков)	199
8.1. Базовая методология многомерной биологии	200
8.2. Многомерная биология с позиций персонализированной и прецизионной медицины: тенденции развития	202
Глава 9. Основы персонализированной геномики и геномных технологий (Alan Wu, Aleksey Basnakiyan, М.А. Студнева, С.В. Оковитый, Sh. Song, Victor Han, A. Kaji, В.В. Демкин, Gabriele Stocco, R.J. Orentas, D. Randall Armant, В.Л. Сурин, Dick van Gent, F. Bunz, Maja Čemažar, Г.Е. Позмогова, William Thilly, Iris Zaluadek, Y. Yamada, Khaled Bouri, Nick Bates, Sin Hang Lee, Daniel Scherman, Yoshiji Yamada, Vita Dolžan, Duncan Ayers, Damjan Glavač, С.В. Сучков).	206
9.1. Корни термина «геномика»	207
9.2. История вопроса: проект «Геном человека».	207
9.3. О чем рассказывает и что иллюстрирует геномика сегодня?	210

9.4. Подразделы геномики	215
9.5. Геном человека «с полувзгляда» и «под прищуром»	223
9.6. Структурная организация и основы функциональной архитектоники генома	225
9.7. Транскриптомика как составляющая часть функционального крыла геномики	254
9.8. Эпигеномика	271
9.9. Введение в фармакогеномику.	278
9.10. Геномика и иммуногенетика.	281
9.11. Проявление свойств наследственного материала на геномном уровне и особенности геномной архитектуры: биологическое значение геномного уровня организации наследственного материала	289
9.12. Геном сегодня и достижения геномики	290
9.13. Наиболее известные модели социально значимых заболеваний с точки зрения персонализированной и прецизионной медицины	293
9.14. Геномика и аутоиммунные заболевания.	297
Глава 10. Неканонические нуклеотиды в интегральной оценке индивидуального статуса: консенсус между врачом-генетиком и врачом-практиком (<i>Г.Е. Позмогова</i>)	315
10.1. Введение	315
10.2. Конформационный полиморфизм полинуклеотидов	316
10.3. G-квадруплексы	319
10.4. Заключение	362
Глава 11. Введение в фармакогеномику (<i>Alan Wu, M.A. Студнева, J.K. Hicks, David Smith, C.B. Оковитый, Sh. Song, Michael Rieder, С.В. Сучков, А.Р. Садыков</i>)	365
11.1. Корни проблемы, история вопроса и немного статистики	365
11.2. Технологические платформы, методы и протоколы, используемые фармакогенетиками при выборе или разработке персонализированного протокола лечения	374
11.3. Гены, отвечающие за нежелательные проявления при приеме лекарственных препаратов.	390
11.4. Биомаркеры и их место в секторе фармакогеномики.	395

Глава 12. Основы протеомики и протеомных технологий (<i>И.А. Попов, Sandra Kraljević Pavelić, H. Tse, A. Basnakyuan, F.L. Martin, А.А. Терентьев, L. Turku, Д.М. Никулина, H. Rodriguez, К.М. Шестакова, Christoph Borchers, Е.А. Николаев, З.А. Хучуа, Mark Sussman, H.W. Schroeder Jr., L. Rashkovetskii, Н.Т. Молдогазиева, Anders Nordström, А.В. Паршенков, Noel Rose, С.В. Сучков</i>)	414
12.1. Введение	414
12.2. История развития протеомики	415
12.3. Внутренняя архитектура протеомики как самостоятельной дисциплины	420
12.4. Отраслевые аспекты протеомики	484
12.5. Введение в фармакопротеомику	501
12.6. Заключение	507
Глава 13. Основы метаболомики (<i>John Ryals, Л.И. Винницкий, Masaki Tan, G. Astarita, Г.В. Ибрагимова, Sabina Passamonte, О.А. Гомазков, Christopher Reading, D. Randall Armant, Afaf Elansary, Е.С. Зыкова, К.М. Шестакова</i>)	508
13.1. Историческая справка и актуальность проблемы	508
13.2. Рабочая классификация метаболитов и метаболитические паттерны	515
13.3. Технологические платформы и инструментарий метаболомики	517
13.4. Достижения и перспективы метаболомных исследований с точки зрения персонализированной и прецизионной медицины	526
13.5. Метаболомика в сфере персонализированной и прецизионной медицины	533
13.6. Заключение	536
Глава 14. Интерактом и его место в общей инфраструктуре персонализированной и прецизионной медицины (<i>З.А. Хучуа, А.И. Глухов, В.С. Медведева</i>)	538
14.1. Персонализированная и прецизионная медицина сквозь призму интерактомики	538
14.2. Интерактом и болезни	549
14.3. Исследования интерактома при сахарном диабете	549
14.4. Исследования интерактома при шизофрении	551
14.5. Онкоинтерактом	553

14.6. Исследование интерактома при спиноцеребеллярных атаксиях.	554
14.7. Заключение	557
Глава 15. Основы транскриптомики.	560
15.1. Общие сведения	560
15.2. Задачи транскриптомики.	561
15.3. Эпигенетическая регуляция транскрипции и трансляции. РНК-мика.	564
15.4. РНК-интерференция — перспективы терапевтического использования	570
15.5. Материалы специальных разделов транскриптомики	575
Глава 16. Эндомикробиота: вчера, сегодня, завтра (Л.И. Кафарская, А.В. Чаплин, Philip Cotter, Н.Е. Черепихина, James Creeden, Г.Т. Рахмангулов, Paul Varach, Б.А. Ефимов, М.А. Студнева, Afaf El-Ansary, С.А. Якушина, Barbara Detrick, Л.Б. Кустенева, Trevor Marshall, Michael Duffy)	577
16.1. Вступление	577
16.2. Кишечная микрофлора, ее функции	582
16.3. Кишечная микрофлора — метаболическое взаимодействие с организмом хозяина	587
16.4. Влияние возраста на микрофлору кишечника.	598
16.5. Вклад терапии в изменение микрофлоры.	601
16.6. Микробиом и аутоиммунные заболевания.	606
Перспективы персонализированной и прецизионной медицины как обновляемой модели охраны здоровья.	617
Благодарности	621

Глава 1

ПРИНЦИПЫ И ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Большинство из таких задач уже решается благодаря революционным достижениям в области фундаментальных наук (ОМИКС-дисциплины и технологии) и итогам трансляционных разработок самого широкого спектра, что и составляет:

- а) фундаментальную основу ППМ, с одной стороны;
- б) палитру платформ для создания технологий принципиально новых поколений, с другой, и
- в) базовый каркас учебно-образовательных программ и площадок для ведущих мировых вузов, с третьей.

Для достижения главной цели — разработки и претворения на практике концепции ППМ — должна быть создана принципиально новая стратегия, основанная на *доклиническом* и/или *предиктивном* выявлении биоиндикаторов скрытой патологии задолго до реального проявления признаков болезни. Такого рода стратегия дает врачу реальную возможность вовремя принимать ППМ-меры, *персонализация* которых может оказать существенное влияние на демографическую ситуацию, что, в частности, активно поддерживается и пропагандируется Еврокомиссией, Национальными институтами здоровья (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) и Фармкомитетом США (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов — FDA).

С начала 1990-х гг. ситуация с ППМ менялась быстро и драматично, сопровождаясь рождением ранее не доступных ментальному пониманию технологий, позволяющих, например, анализировать экспрессию десятков тысяч генов одновременно, следить за поведением тысяч белков и отслеживать мутации в геноме в целом и в отдельных, адресных сегментах последнего, нацеливая врача будущего на пионерские шаги

в отношении таргетной терапии у постели больного, ставшей сегодня на Западе каждодневной реальностью.

1.1. ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Персонализированная медицина — это направление в прогнозировании, предикции и превенции развития заболеваний, которое основывается на научных достижениях системной биологии и трансляционной медицины, интегрирует и консолидирует фундаментальные науки и новейшие идеи в биомедицинских и междисциплинарных областях, объединяет полученные данные с помощью биоинформатики искусственного интеллекта.

ППМ как новая модель здравоохранения является фундаментальной, клинической и биоинженерной наукой, демонстрирующей применение различного технологического инструментария для лечения населения, общества в целом и отдельных лиц.

По мере внедрения принципов и технологической базы ППМ в структуру практического здравоохранения последнее начинает испытывать на себе революционное давление с разных, но взаимосвязанных между собой сторон, таких как:

- а) совершенно иная философия врача и медицинского мышления;
- б) реальный дефицит фундаментальных знаний в области медицины;
- в) назревающие с катастрофической скоростью перемены в отношениях врача и пациента.

Причиной этому являются радикальные сдвиги глобального толка, ожидающие не только врача и пациента, но и общество в преддверии поистине революционных перемен, определяющих переход практического здравоохранения на новый уровень — уровень системной профилактики и превенции с реальной и постоянной заботой о здоровом образе жизни. Соответственно, грядущие перемены затронут концепцию самой профессиональной деятельности врача, приоткрыв ему дорогу к новым возможностям негаленовской философии (*неогаленизма*), в основе которой будут лежать доказательные принципы интегративной медицины. Более того, такой метод позволит по максимуму использовать адаптационные ресурсы собственного организма с целью выживания и сохранения своего природного потенциала.

Традиционная профилактика, известная нашему обществу по интенсивным диспансеризациям, не обеспечивает решение насущных задач охраны здоровья и национальной биобезопасности в целом, требуя разработки и внедрения в ежедневную практику превентивных и индивидуальных (персонализированных) мер и манипуляций. В этом плане ППМ оперирует достаточным арсеналом лечебно-диагностических, превентивно-профилактических и реабилитационных средств и инструментов принципиально новых генераций, необходимых для итоговой оценки предрасположенности пациента или лица из группы риска к развитию той или иной формы патологии и принятия соответствующего протокола превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий.

В основные задачи ППМ входит:

- ▶ выявление признаков заболевания на стадии *доклинической* патологии с идентификацией мишеней, адекватных для *фармакопревенции*;
- ▶ *фармакокоррекция* выявленных нарушений с целью *фармакопревенции*, что относится к категории *превентивных* мероприятий, способствующих подавлению патологического процесса на доклинической стадии.

В процессе анализа поставленных задач возникает понимание, что предлагаемые пациенту или лицу из групп риска программы будут принадлежать к четырем базовым категориям, а именно:

- 1) программы *доклинической* диагностики заболевания с оценкой рисков трансформации стадии *доклинической* патологии в стадию *клинической* манифестации и *предикцией* клинической формы заболевания с полным спектром возможных осложнений;
- 2) программы по *предиктивной* диагностике синдрома генорезистентности к ключевым лекарственным препаратам (ЛП) с разработкой *персонифицированных* протоколов лекарственной терапии на основе фармакогеномики и фармакопротеомики;
- 3) программы лечения с использованием персонифицированных протоколов с адресной доставкой ЛП к соответствующим мишеням, составляющим основу патогенеза данной формы заболевания у конкретного пациента на данном отрезке времени;
- 4) программы по управлению собственным здоровьем с использованием природных ресурсов и средств лекарственной фармакотерапии с целью превенции патологических состояний, профилактики

синдромальных форм патологии в будущем, лечения и реабилитации.

Для внедрения в сферу реальной врачебной практики каждой из вышеуказанных программ потребуются:

- 1) модернизированный инструментарий генодиагностики, позволяющие в рамках алгоритмов принципиально новых поколений эффективно и оперативно работать с индивидуальными геномами и соответствующими геномными банками;
- 2) современные технологии геномики и протеомики, открывающие прямой доступ к информации о биомаркерах и биопредикторах в соответствии с целями и задачами предложенной пациенту программы и при его предварительном согласии как заранее просвещенного пациента или лица из группы риска. Среди особых «зон прорыва», в частности, — семейства «геномных карт» индивидуумов, обозначившие точку начала реального применения на практике персонализированного подхода;
- 3) целевое использование лечащим врачом по согласованию с пациентом и в соответствии с задачами информации, получаемой из международных банков данных;
- 4) создание в каждом конкретном случае индивидуальных поправок к серийным алгоритмам *персонифицированной* диагностики, лечения и реабилитации, отражающих генетические особенности индивидуума, анамнестические данные с учетом состояния эндомикробиома и влияния факторов внешней среды, а также его протеомный и метаболомный профили;
- 5) результаты оценки тестирования реальных ответных реакций со стороны потенциальных фармакотерапевтических мишеней (ФТМ) и работающих интерактонов у обследуемого лица на применяемые в целях превенции или лечения ЛП;
- 6) разработка при необходимости для каждого конкретного обследуемого лица, в отношении которого запланирована восстановительная терапия, индивидуальных протоколов получения плюрипотентных стволовых клеток путем трансдифференцировки здоровых клеток в высокоспециализированные клеточные популяции с набором адресных функций, соответствующих клиническим задачам;
- 7) конструирование персонифицированных протоколов молекулярной визуализации основных функций органов и тканей пациента в ходе мониторинга заболевания с осуществлением при этом кон-

троля действия вводимых пациенту ЛП и оценки риска формирования лекарственной устойчивости;

- 8) презентация коротких обучающих курсов врачам, и пациентам в сферах, имеющих отношение к реализации возможностей ППМ.

1.2. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АРХИТЕКТОНИКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ И ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

ППМ как совокупность функционально взаимосвязанных сегментов, используя набор сверхсовременных и передовых технологий, нацелена на выявление патологии на доклинических этапах, с последующей разработкой оптимального протокола фармакопревентивных мероприятий.

1.2.1. Сегмент предиктивной медицины

Сегмент *предиктивной* медицины обеспечивает процедуру *прогнозирования* заболевания и прогнозирования последствий и осложнений, в связи с чем заметно более востребован здоровыми лицами, нежели пациентами¹. Отсюда следует, что основная цель предиктивной медицины — научить здорового человека жить в гармонии со своими генами.

1.2.2. Сегмент превентивной медицины

Большинство философов пытались найти какую-то истину, не ведая при этом, ЧТО конкретно для этого нужно. Такой подход и олицетворял философию слова на протяжении всей истории человечества, что отличало ее от философии действия, к числу которых следует отнести *превентивную медицину*.

Основная цель превентивной медицины — здоровый образ жизни, чем она, собственно, и близка к учению Эпикура. Более того, превентивная медицина — это не только философия, но и альтернативная идеология и даже методология здравоохранения, суть которых заключается в управлении состоянием индивидуального здоровья и резервами конкретного организма, таким образом, предотвращая возникновение того или иного расстройства. А главная задача превентивной медицины —

¹ Kapalla M., Kapallov D. Interpretation of laboratory results in the complex predictive diagnostics: status quo and perspectives. Proceedings / EPMA, Springer, 2011. P. 185–186.

продление полноценной здоровой жизни до естественных, биологически обусловленных пределов с одновременным и своевременным выявлением в организме патологических сдвигов, способных провоцировать заболевания, а также принятие адресных мер, направленных на предотвращение заболеваний.

1.2.3. Сегмент персонифицированной (персонализированной) медицины

Персонализированная медицина — сравнительно новое направление ППМ и новая отрасль здравоохранения, получившая весьма интенсивное развитие благодаря использованию методов направленного (имеющего непосредственное отношение к конкретному пациенту) лечебно-диагностического воздействия, с учетом влияния наследственных, внешнесредовых и региональных факторов (Jain K.K., 2009). Другими словами, персонализированная (персонифицированная) медицина — *персонифицированное* лечение в соответствии с результатами целевого обследования¹ (рис. 1.1).

Персонализированная (персонифицированная) медицина является также в медицинской практике перспективной областью интеграции современных биотехнологических подходов, оптимизирующих понимание патофизиологической основы развития заболеваний, а также особенностей их *доклинической* и *предиктивной* диагностики и *превентивной* терапии. Кроме того, такие активно развивающиеся дисциплины, как фармакогеномика, метаболомика и другие «омиксы»² (в частности, фармакопротеомика, фармакометабомика и фармакоцитомика), вносят свой неопределимый вклад в развитие персонифицированной (персонализированной) медицины³.

Совет Американской медицинской ассоциации по науке и общественному здравоохранению (*AMA Council on Science and Public Health*) определяет персонализированную медицину как модель здравоохранения, которая объединяет уникальную клиническую, генетическую и экологическую информацию каждого человека.

¹ Willard H.F., Ginsburg G.S. (Eds), 2009.

² Совокупность биологических наук от англ. *omics* (genomics, transcriptomics и т.д.).

³ Zhou S.F. et al., 2008; Nordström A., Lewensohn R., 2010; Trent R.J., 2010; Lemke H.U., Berliner L. Patient specific modeling and model guided therapy. Proceedings, EPMA 2011, Springer, p. 181–182; Shabo A. Meaningful Use of Patient-Centric Health Records for Personalized Medicine. Proceedings, EPMA, Springer, 2011, p. 184–185.



Рис. 1.1. Особенности функциональной инфраструктуры персонифицированной (персонализированной) медицины

Интеграция новых технологий и услуг в клиническую помощь позволяет врачам легче выявлять индивидуальные различия в восприимчивости к конкретным заболеваниям или в ответах на конкретные виды лечения, а затем адаптировать профилактические и терапевтические вмешательства для оптимизации пользы и минимизации вреда.

Последние достижения в понимании природы болезней и нашей собственной биологии позволяют принципиально изменить будущее медицины. Лечение будет подбираться индивидуально для каждого конкретного пациента, с учетом, в том числе, и его генетики. В ближайшем будущем все больше пациентов будут получать прецизионное лечение, которое станет не только строго специфичным для уникальных индивидуальных потребностей человека, но и предиктивно-прогностическим! По предварительным оценкам, со временем наши прогнозы будут становиться более точными, и мы сможем с большой вероятностью предугадывать, у кого возникнет то или иное заболевание и какими окажутся вероятные результаты его лечения.

Таким образом, прецизионная медицина — это медицина с повышенной степенью точности, которая объединяет молекулярную-генетическую информацию о пациенте и его клинические данные для понимания биологической основы болезни. Эта информация может быть получена путем преобразования ДНК в данные посредством секвенирования генома. Такой подход позволяет создать совершенно иную модель здравоохранения, которая основана на раннем врачебном вмешательстве и новых терапевтических подходах, направленных на предотвращение развития болезней. Выявление людей с предрасположенностью к тем или иным заболеваниям — будет ли это в ближайшем будущем или через десятки лет — окажет огромный положительный эффект на медицинскую практику. А индивидуально подобранное лечение также должно снизить количество побочных эффектов. Долговременный диагностический мониторинг результатов лечения в режиме реального времени поможет внедрить в практику модель ППМ.

Будут созданы новые инструменты и платформы, которые позволят людям получать доступ к информации об их заболеваниях и делиться ею с другими людьми, оказавшимися в подобной ситуации. Эти инструменты также научат людей лучше понимать те факторы образа жизни и поведения, которые помогают бороться с болезнью и сохранять здоровье.

Согласно концепции прецизионной медицины, она является новым подходом к лечению и профилактике заболеваний, который учитывает индивидуальную изменчивость в геномном ландшафте, окружающей среде и образе жизни каждого человека.

Приоритетом же для ППМ является разработка передовых методов лечения, основанных на точной диагностике и подобранных индивидуально для каждого пациента или ЛГР. ППМ как медицина будущего, основанная, помимо прочего, на прецизионных принципах, будет исходить из глубокого понимания природы заболеваний и новейших достижений в диагностике.

Инновационной в рамках современных принципов оценок является попытка понять болезнь или предрасположенность к ней на клеточном уровне, оценить «молекулярные пути» заболевания, найти соответствующие биомаркеры — вещества, которые являются «знаками» той или иной болезни.

Для этого используются геномика, протеомика (наука об изучении белков, их функций и взаимодействия в живых организмах), а также

метабономика (наука об изучении уникальных химических «отпечатков пальцев», специфичных для процессов, которые протекают в живых клетках) и др.

Прецизионная медицина позволит врачам более точно предсказать, какие стратегии лечения и профилактики для конкретного заболевания будут эффективны в каких группах людей. Примеры прецизионной медицины включают использование таргетной терапии для лечения определенных типов раковых клеток (таких как HER2-положительные клетки рака молочной железы) или использование опухолевых биомаркеров для диагностики других видов рака.

То есть прецизионная медицина — синтез новейшей дифференциальной диагностики, геномики и таргетной терапии в рамках протоколов ППМ.

В течение ближайших нескольких лет прецизионный сегмент ППМ поставит перед фармацевтической промышленностью две новые и сложные задачи в области маркетинговых коммуникаций:

1. Переход от коммерческой модели, основанной на лечении заболеваний, к модели, основанной на профилактике.
2. Переключение на систему, действительно ориентированную на заботу о потребителях.

Благодаря этим достижениям врачи, пациенты и те, кто оплачивает лечение, смогут принимать решения, руководствуясь точной и подробной диагностической информацией в рамках модели ППМ.

Между тем, между точной медициной и персонализированной медициной есть некоторые различия.

Точная медицина фокусируется на классификации людей по подгруппам, которые отличаются по восприимчивости к конкретному заболеванию, и/или прогнозу тех заболеваний, которые могут развиваться или по реакции пациентов на конкретное лечение. С точки зрения фармацевтических и медицинских исследований прецизионная медицина — это подход к интеграции клинической и молекулярной информации для понимания биологической основы заболевания и, соответственно, к обнаружению и разработке медицинских продуктов, обеспечивающих превосходные результаты для пациентов и/или ЛГР. И, наконец, FDA определяет прецизионную медицину как «адаптацию медицинского лечения к индивидуальным характеристикам, потребностям и предпочтениям пациента на всех этапах лечения, включая профилактику, диагностику, лечение и последующее наблюдение».

На практике персонализированная медицина обычно относится к стратификации, по-видимому, клинически однородных пациентов в подгруппы с четким клиническим прогнозом или реакцией на лечение.

Новое направление неразрывно связано с трансляционной медициной, во многом обеспечивающей развитие инновационных технологий, которые базируются на клеточных и биомолекулярных методах диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. Иными словами, персонализированная (персонифицированная) медицина — это комплекс лечебно-диагностических мероприятий для конкретного пациента, основанных на результатах фундаментальных исследований индивидуальных генома, протеома и метаболома и способных стать программой по управлению собственным здоровьем.

Персонализированная (персонифицированная) медицина также является перспективной областью интеграции современных биотехнологических подходов в медицинской практике, оптимизирующих понимание патофизиологической основы развития заболеваний, а также особенностей их молекулярной диагностики и терапии (рис. 1.2, 1.3).

Лица, находящиеся под постоянным наблюдением, помогающим выявлять патологические сдвиги на ранних (субклинических) стадиях, имеют более высокую продолжительность жизни и способны прожить на 8–15 лет больше, чем те, кто проходит традиционное лечение.

Кроме того, лица, подвергающиеся длительным нагрузкам, интеллектуальному и психическому давлению и стрессогенным действиям, могут быть подвергнуты мониторингу в рамках персонализированных профилактических программ, предлагающих увеличить порог нагрузки и сформировать повышенную устойчивость к стрессу.

Ресурсы ППМ, применимые к Программе индивидуального управления состоянием здоровья:

- а) скрининг генетической предрасположенности и прогнозирование состояний, связанных с заболеванием;
- б) индивидуальный скрининг и количественная оценка геномного риска (включая субклинические и бессимптомные стадии заболевания, которые не могут быть диагностированы и подтверждены с помощью канонического диагностического вооружения);
- в) посттерапевтические реакции человека, их профилактика и коррекция с помощью скрининга биомаркеров, включая биоиндикаторы развития и осложнений заболевания, а также прогнозирование реакций на лечение, связанных с предварительным выбором правильных терапевтических и хирургических манипуляций.

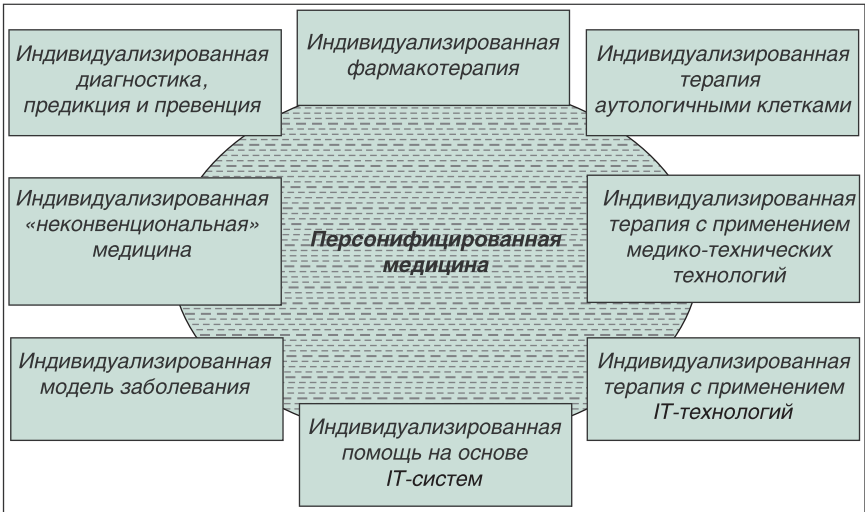


Рис. 1.2. Технологический арсенал ППМ

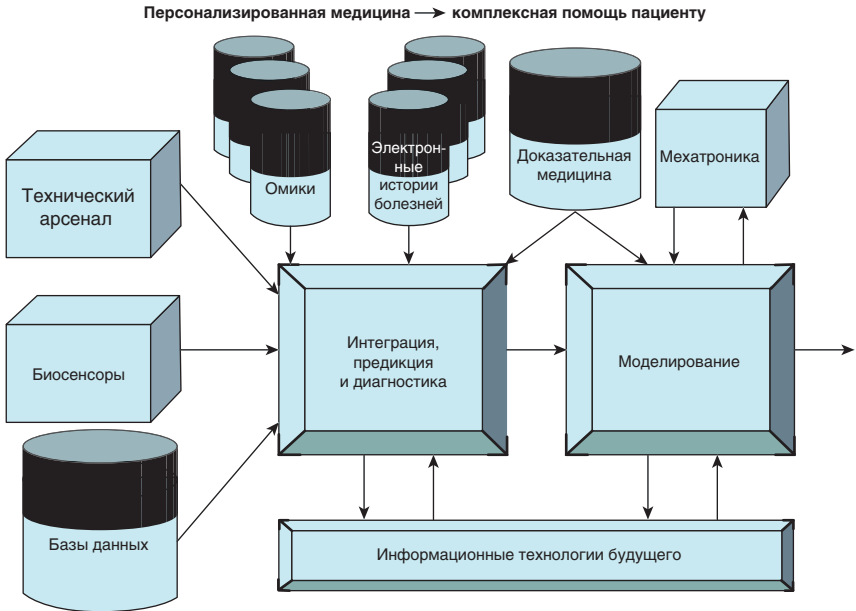


Рис. 1.3. Создание моделей-имитаторов органотканевых функций

1.2.4. Технологические перспективы персонализированной и прецизионной медицины

Для персонифицированной (персонализированной) медицины роль биомаркеров и биопредикторов в качестве референтных точек диагностики и терапии общеизвестна (Saito M., Yoshino T., 2010; Sharon D. et al., 2010). Именно с помощью биомаркеров определяют состояние процессов повреждения клетки, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), рибонуклеиновой кислоты (РНК), а также наличие метаболитов или белков-предшественников, которые детектируются благодаря инновационным биотехнологиям (Archakov A.I., Ivanov Y.D., 2007; Hess N., Jaeger L., 2010). Последние реально помогают преодолевать ограничения методов молекулярной диагностики и содействуют установлению быстрого, точного и наиболее полного диагноза, а также интеграции диагностических программ исследования с терапевтическими мероприятиями в рамках ППМ-аффилированных подходов к конкретному пациенту (Jain K.K., 2007).

1.2.4.1. Технологии секвенирования генома и полногеномного сканирования

В ближайшие десятилетия персонализированная (персонифицированная) медицина обещает существенно повысить качество и продолжительность жизни, поскольку будет создан индивидуальный режим лечения пациентов с хроническими рецидивирующими заболеваниями и с учетом индивидуальных генетических особенностей, ибо развитие персонифицированной (персонализированной) медицины напрямую связано с информацией о геноме человека. Так, современные инновационные технологии секвенирования генома и полногеномного сканирования (GWAS) (рис. 1.4) позволяют быстро и эффективно считывать геномную информацию непосредственно от этих молекул благодаря замедлению и контролю скорости движения молекул через поры наноразмерного формата (Mirsaidov U.M. et al., 2010).

1.2.4.2. Технологии молекулярной визуализации и мониторинга

Другая группа технологий, составляющих категорию *методов молекулярной визуализации (molecular imaging)* и *мониторинга* (включая *таргетную* доставку лекарственных средств к тканям), — также важнейшая модальность, которая позволяет комбинировать лечебные и диагностические подходы в рамках задач персонифицированной (персонализированной) медицины (рис. 1.5).

Секвенирование

конвейер на производстве Whitehead Institute компании
Center for Genome Research

*(цикл непрерывный: за 15 мин труда оператора в сутки секвенируется
более 1,5 млрд п.н. в месяц)*



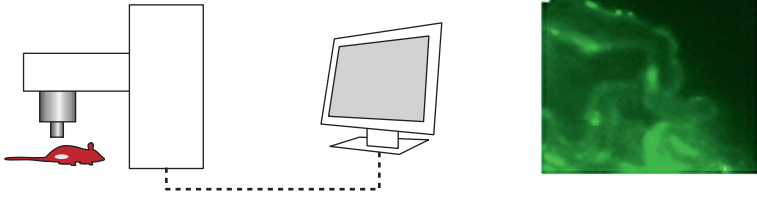
Рис. 1.4. Общий вид гемотрона — компании-производителя продуктов секвенирования ДНК и РНК

При этом наночастицы в составе контрастных соединений и перфтороуглеродных наносоединений широко используются в качестве инструмента для формирования молекулярного изображения, что позволяет проводить селекцию пациентов для ППМ-аффилированной терапии (рис. 1.6–1.8).

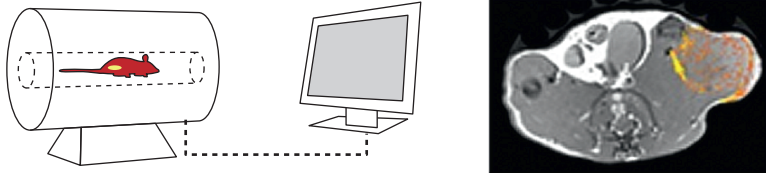
Развитие многофункциональных транспортных наноплатформ для наноассоциированной доставки визуализирующих меток и их активное внедрение в сферу практики оптимизирует такие молекулярные технологии, как оптическая когерентная томография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, однофотонная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография (рис. 1.6).

Значительного прогресса следует ожидать и в создании мультимодальных наноконструкций, повышающих контрастность молекулярного изображения, а также новых технических средств и алгоритмов оптимизации визуализации молекулярных процессов в нанoshкальном формате с помощью современных биоконструкций, что заметно повы-

Прижизненная флюоресцентная микроскопия



MPT *in vivo*



Флюоресцентная визуализация

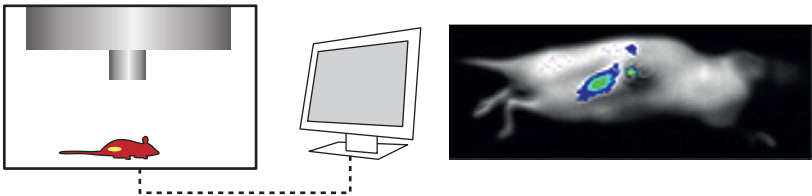


Рис. 1.5. Варианты процедуры молекулярной визуализации (*molecular imaging*) белков-онкомаркеров *in situ*

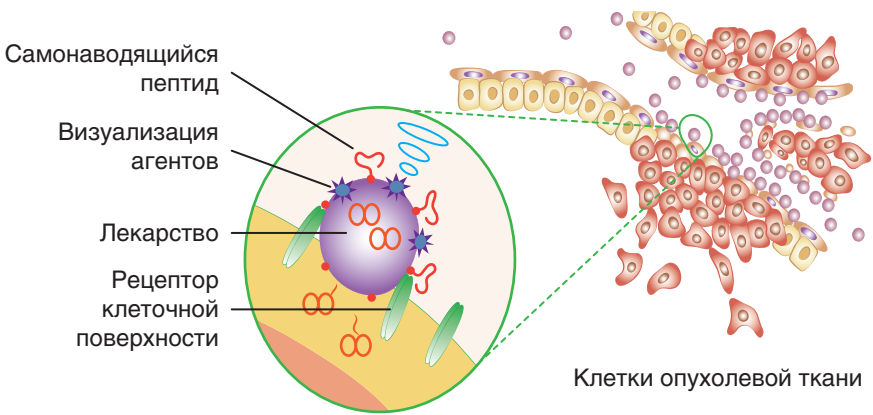


Рис. 1.6. Использование технологии молекулярной визуализации, основанной на пептидах, в мониторинге процесса таргетной доставки лекарственных препаратов к тканям

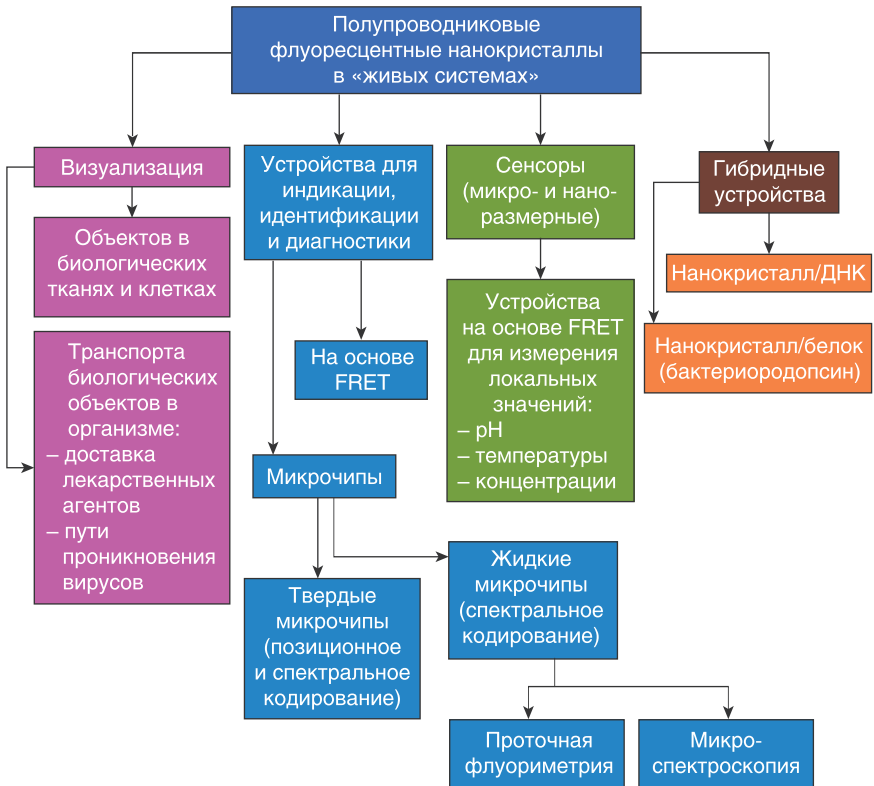


Рис. 1.7. Наноматериалы и наноконструкции в живых системах

шает эффективность методов персонализированной (персонализированной) медицины в целом.

Некоторые биоконструкции (нанобиосенсоры, нанобиочипы), создаваемые на основе наноматериалов, помогают в создании и доставке новых ЛП к тканям и клеткам-мишеням. Такого рода целеуказанная (таргетная) доставка лекарств стала важнейшей стратегией современной нанофармакологии в едином ключе с клинической медициной, что крайне важно для преодоления биологических барьеров и безопасного и эффективного использования лекарственных соединений в практике лечащего врача (рис. 1.9). Так, например, конъюгаты наночастиц с лигандами дают возможность проводить *таргетирование* с высокой клинической эффективностью (Debbage P., 2009).

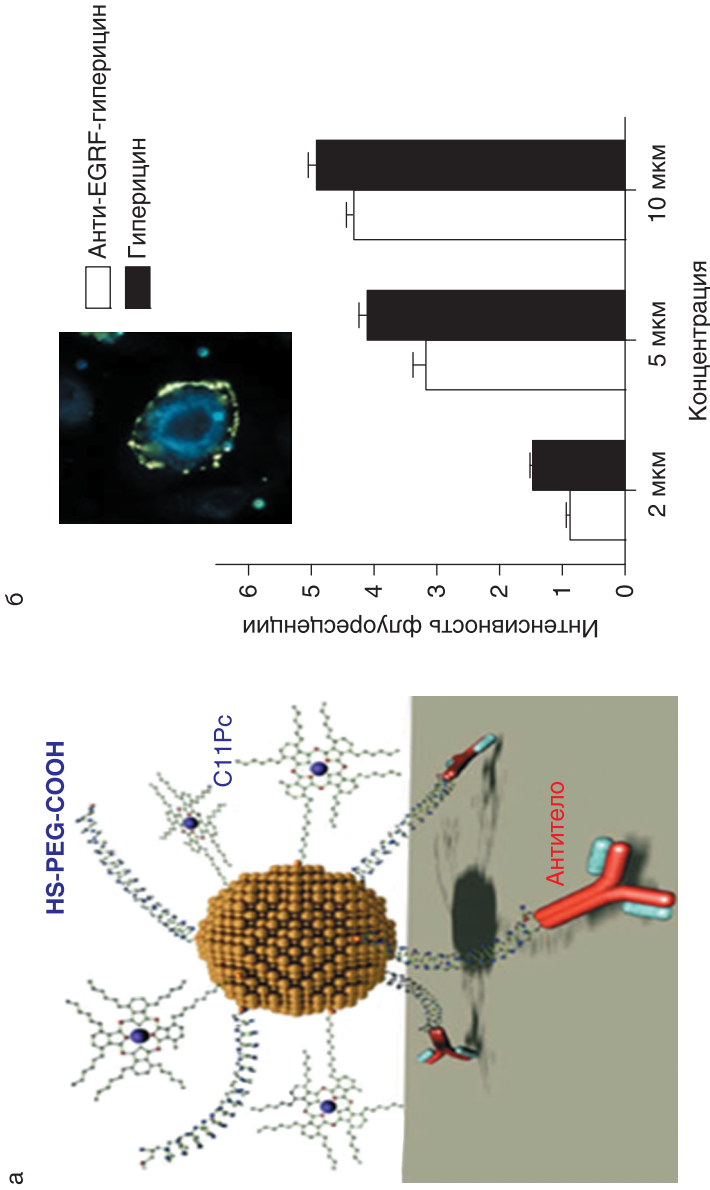


Рис. 1.8. Наноконструкция: а — из фотосенсибилизатора (PS: С11Рс) для фотодинамической терапии, полиэтиленгликоль для улучшенной стабильности и антитело для меченая ткани опухоли как мишени; б — сравнение НУ-интенсивности флуоресценции в клетках-431 с последующей ИГ-инкубацией с анти-EGFR-сопряженными НУ-НУ SGNP

**«Микросубмарина» германской фирмы
microTEC в просвете аорты**



Микрокапсула («Микросубмарина»)

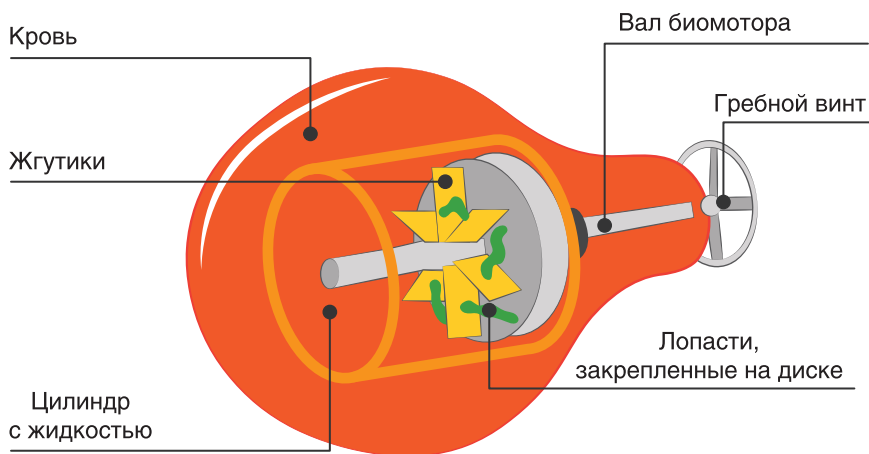


Рис. 1.9. Использование технологии молекулярной визуализации и мониторинга, основанной на пептидах, в процессе таргетной доставки лекарственных препаратов к тканям: микрокапсула («микросубмарина») фирмы MicroTEC в просвете аорты

1.2.4.3. Технологии «малых» РНК

В этом плане удачным примером адресной доставки фармакоконструкции в составе нанокапсул стали наночастицы, начиненные малыми интерферирующими РНК (siРНК), что позволило им эффективно проникать внутрь раковых клеток и непосредственно индуцировать подавление экспрессии онкогена-мишени.

Феномен РНК-интерференции, заключающийся в способности двухцепочечной siРНК прицельно блокировать синтез определенных белков, сегодня рассматривается в качестве перспективного подхода к разработке новых ЛП, в том числе средств фармакопревенции. Так, впервые осуществлено системное введение терапевтических двухцепочечных siРНК, заключенных внутрь специально сконструированных наночастиц, для лечения больных макулярной дегенерацией сетчатки глаза и с инфекционным поражением легких, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом. Молекулярный маркер на по-

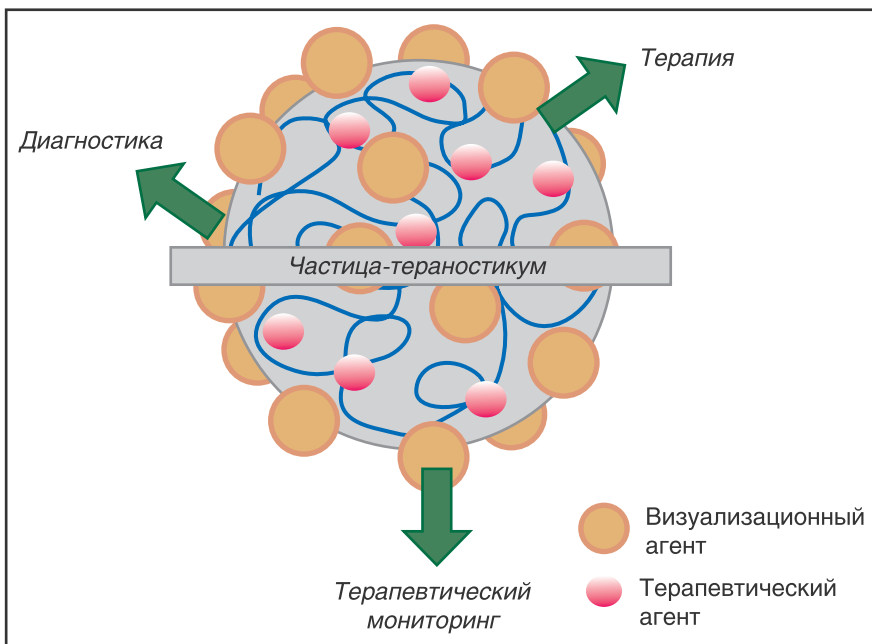


Рис. 1.10. Принципы использования наночастиц-тераностиков для проведения эндоскопии в рамках лечебно-диагностических задач персонализированной (персонализированной) медицины

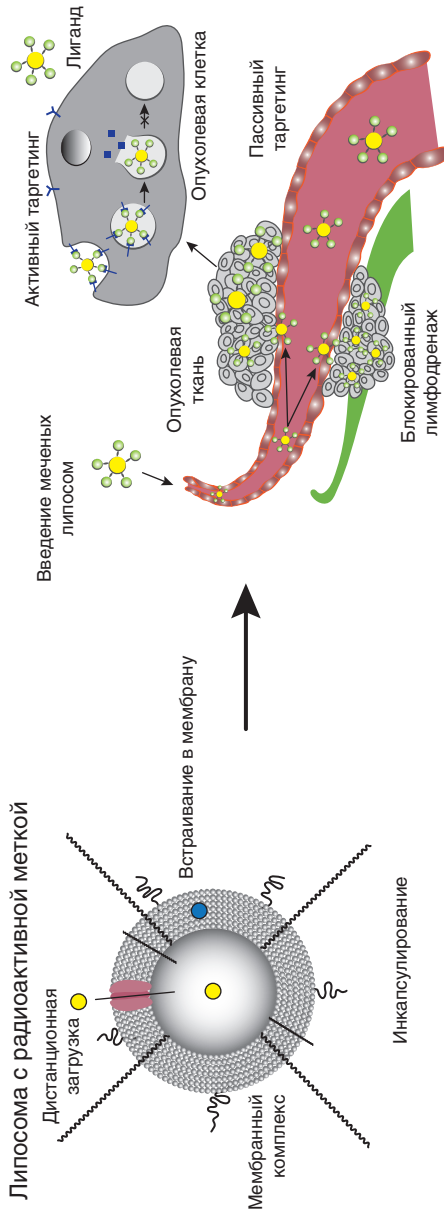


Рис. 1.11. Структура и схема введения липосомы

верхности таких наночастиц специфически связывается с рецепторами мембран злокачественных клеток, обеспечивая внутриклеточное проникновение siРНК.

Обнадеживающие результаты получены с использованием нанопрепаратов, относящихся к семейству нанотераностикумов (*nanotheranostics*), объединивших в границах одной молекулы функции визуализации (диагностики) и функции терапевтического воздействия (фармакоэффекта) (рис. 1.10, 1.11).

Как следует из вышеизложенного, персонализированная (персонифицированная) медицина требует интеграции клинических данных, данных структурной и функциональной геномики, а также фенотипирования *биомаркеров* и *биопредикторов* в едином пакете протеома. При этом *биоинформатика* занимает в таком пакете лидирующее место в ассортименте технологий и инструментов, необходимых для внедрения фундаментальных данных в практику врача в целях совершенствования протоколов постановки и верификации диагноза, предикции, формулировки прогноза и превентивного лечения, то есть для решения задач трансляционной медицины. А формируемый протокол принципиально новой генерации — протокол *доклинической* диагностики и предикции заболевания с последующей оценкой характера патологии и связанных с патологией рисков — позволит эффективно использовать на стадии *доклинической* патологии протоколы *адресной фармакопревенции*. При этом *фармакогеномика* обеспечит выбор протокола и слежение за ответной реакцией индивидуума на *превентивные* мероприятия.

Не исключено, что персонализированная (персонифицированная) медицина также может стать спасением в развитых странах с огромными долгами и раздутыми бюджетами за счет сокращения увеличивающихся расходов на здравоохранение на десятки миллиардов долларов в год.