

ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ТЕРАНОСТИКА

А. Мелерзанов¹, кандидат медицинских наук,

А. Москалев¹, член-корреспондент РАН,

В. Жаров², член-корреспондент РАН, профессор

¹Московский физико-технический институт

²Центр наномедицины Арканзаского университета
медицинских наук

E-mail: m83071@gmail.com

Современная медицинская наука развивается с огромной скоростью, появляются новые знания, подходы и новые их определения. Термин «прецизионная медицина» появился сравнительно недавно и объединил подходы классической медицины с современными подходами, основанными на генетической и молекулярной диагностике.

Ключевые слова: прецизионная медицина, молекулярная терапонтика, персонализированная терапия.

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, Академия наук КНР

Современная медицинская наука развивается с огромной скоростью, немислимой еще 20 лет назад. Появляются новые знания, подходы и новые определения. Термин «прецизионная медицина» (*Precision medicine*) появился сравнительно недавно и объединил подходы классической медицины с современными подходами, основанными на генетической и молекулярной диагностике.

Понимание прецизионной медицины изначально связано с терапонстикой (*theranostics*) — сочетанием диагностики и терапии: раннее обнаружение онкологического заболевания, определение его молекулярного профиля (*molecular signature of cancer*) с одновременным его лечением, когда часто используется одна и та же медико-техническая платформа. Характерный пример такого подхода — сверхчувствительное детектирование циркулирующих в крови раковых клеток с одновременным их уничтожением, что потенциально может замедлить развитие метастазов, являющихся причиной до 90% смертей от рака [1].

Понимание этой новой медицинской концепции начало быстро расширяться, и наряду с онкологической терапонстикой и молекулярно-генетическим анализом образцов стволовых клеток опухоли появилась идея оценки множества факторов, влияющих на здоровье человека, как генетических, так и приобретенных со временем изменений на эпигенетическом, метаболическом и других уровнях, обусловленных воздействием факторов окружающей среды и образом жизни.

Таким образом, помимо классического сбора анамнеза и клинической аналитики, в число вспомогательных методов исследования вошли генетика и омиксные технологии (*OMICs technologies*).

Омиксные технологии включают в себя геномику, протеомику, транскриптомику, метаболомику и в последнее время — липидомику.

Геномика — часть молекулярной генетики, посвященная изучению генома (совокупность наследственного материала, заключенного в клетке организма).

Протеомика — изучение функции белков и их взаимодействия в живых организмах, количественный анализ экспрессии белков в клетках в зависимости от их типа, состояния или влияния внешних условий.

Транскриптомика — идентификация всех матричных РНК, кодирующих белки, определение количества каждой индивидуальной мРНК, закономерностей экспрессии всех генов, кодирующих белки.

Метаболомика — изучение *метаболома* — совокупности всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке.

Липидомика — изучение роли липидов в организме, в том числе при развитии патологических процессов.

В связи с необходимостью при развитии прецизионной медицины обработки громадного объема данных роль биоинформатики (математическая обработка больших объемов биологических данных) многократно усилилась.

Следующие понятия, включенные в прецизионную медицину, — *персонализированная, превентивная и трансляционная медицина*.

Персонализированная медицина (Personalized medicine) — поиск клинико-диагностического решения с учетом индивидуальных особенностей пациента, в том числе генетических и метаболических, а не применение стандартной терапии, что позволяет добиться большей успешности лечения.

Трансляционная медицина (Translational medicine) — применение (трансляция) научных достижений в практической медицине, повышающая эффективность терапии благодаря более глубокому (молекулярному) уровню диагностики.

Превентивная медицина (Preventive medicine) — отдаление наступления заболеваний и патологических состояний и их прогресса благодаря ранней диагностике и профилактике.

Применение научных данных, получаемых на популяционном уровне с учетом персональных особенностей пациента, позволяет создать персонализированный продукт здравоохранения, т.е. реализовать классический принцип — лечить не болезнь, а больного — на основе современных технологизированных подходов.

Прецизионная медицина не ограничивается однократным созданием персонализированного продукта. Осуществляется дальнейший контроль поддержания здорового состояния или прогресса в терапии патологических состояний и заболеваний путем сбора данных анализов, применения мобильных приложений для контроля терапии, диеты, спортивных нагрузок и прочих видов активности, влияющих на состояние пациента.

По мере накопления данных будет происходить дальнейшее развитие биоинформатики и медицинской информатики, что должно способствовать установлению причинно-следственных связей между воздействием внешних факторов и развитием патофизиологических процессов в организме. В свою очередь, результаты такой аналитической работы позволят разработать меры, предупреждающие нарушение деятельности функциональных систем организма на популяционном уровне.

Реализация принципов прецизионной медицины позволит перейти к новой модели здравоохранения, основанной на предотвращении и отдалении появления заболеваний, а

не на их лечении. Этот подход в принципе уже обсуждался, но реализация его становится возможной только сейчас, с появлением новых медицинских технологий. Переход на персональную превентивную модель здравоохранения, в свою очередь, позволит развиваться медицине активного долголетия и валеологии («здоровью здоровых»). Таким образом, будет дана новая оценка процессам старения и сделан важный шаг к признанию старения болезнью.

Уже сегодня старение признается не абстрактным хронологически обусловленным процессом, а накоплением функциональных и впоследствии — органических нарушений. Существует понятие возрастассоциированных заболеваний. Есть выраженная корреляция между возрастом, нарушением функций органов и систем организма и последующим возникновением болезней.

Существуют данные о том, что в период между 40 и 50 годами происходят изменения клеточного метаболизма, накопление биомаркеров старения и снижение функциональной активности органов и систем организма. Оставаясь нескорректированными, функциональные изменения приводят к началу патологических процессов, которые в дальнейшем способствуют развитию заболеваний, чем и объясняется резкий рост заболеваемости после 45–50 лет на популяционном уровне в странах с развитой системой здравоохранения. Была найдена корреляция между продолжительностью жизни и временем возникновения (обнаружения) заболеваний. У долгожителей — лиц, проживших более 100 лет, заболевания возникали позже, чем в среднем в популяции [9].

По данным разных исследователей, влияние генетического фактора на ожидаемую среднюю продолжительность жизни составляет 20–30%. Очевидно, что значение внешних факторов гораздо более выражено и оценивается в 70–80% [8]. Однако роль генетического и внешних факторов и их пропорции нуждаются в дальнейшем уточнении.

Проводились и продолжают проводиться многочисленные исследования, которые оценивают влияние различных факторов на продолжительность жизни и смертность. Наряду с такими негативными факторами, как низкое качество жизни (неблагоприятное экономическое состояние) в первой ее половине, места проживания (неблагоприятная экология) и вида деятельности (вредные производства), есть и другие факторы, на которые можно повлиять.

В частности, существует статистика так называемых предотвратимых причин смерти. К ним относятся:

- курение — привычка, с большим отрывом от других лидирующая как причина смерти, в основном — одна из причин возникновения онкологических заболеваний, в частности легочных, наличие которых значительно сказывается на продолжительности жизни;
- нездоровая диета — вторая по важности предотвратимая причина смерти, а также единственная причина возникновения онкологических заболеваний в ряде случаев, согласно данным ученых Великобритании;
- избыточное потребление алкоголя — 3-я причина смерти, хотя и уступающая по значимости первым 2 предотвратимым причинам; несмотря на то, что умеренное употребление алкоголя до сих пор входит в рекомендации ВОЗ по борьбе с острыми нарушениями мозгового кровообращения, безопасная доля алкоголя не определена; следует отметить, что у некоторых народов со сниженным количеством алкогольдегидрогеназы в крови даже малые доли алкоголя оказываются токсичными и быстро приводят к необратимым последствиям.

В статистике причин смертности основное место занимают осложнения заболеваний сердечно-сосудистой системы в виде инфарктов миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения; на 2-м месте, хотя и с неуклонным сокращением отрыва, — онкологические заболевания, а далее, с еще большим уменьшением роли, — респираторные и другие заболевания.

В связи с этим основные усилия всех медицинских служб мира направлены на профилактику, раннюю диагностику и предотвращение развития нарушений в сердечно-сосудистой системе и онкологических заболеваний. После решения проблемы ранней смерти от сердечно-сосудистых нарушений и онкологических заболеваний человечество неизбежно придет к необходимости решения проблемы бурного роста заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями, ассоциированными с возрастом. Этот бурный рост связан с увеличением продолжительности жизни, накоплением патологически измененных белков в центральной нервной системе и деградацией иммунной системы в части, касающейся поддержания гомеостаза и избавления от продуктов жизнедеятельности организма в виде сенесцентных (старых) клеток и т.п.

В рамках прецизионной медицины предлагаются несколько направлений развития новых биомедицинских терапевтических и терапевтических технологий, основанных на персональном подходе к лечению.

Развитие геномной диагностики позволило определять моногенные и полигенные врожденные заболевания, а также предрасположенность к развитию болезней сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета типа 2 и некоторых других состояний и болезней. Полученные данные позволяют своевременно принять меры к их профилактике.

Генетическая коррекция возможна еще на этапе, предшествующем зачатию (репродуктивная коррекция), в случае высокой вероятности наличия генетического заболевания при наличии соответствующих генетических отклонений у обоих родителей. В дальнейшем возможна пренатальная диагностика (определение врожденных заболеваний по ДНК плода, циркулирующей в крови матери). В случае рождения ребенка с генетическим дефектом, относящимся к терапевтическим заболеваниям, а не к нарушениям, требующим хирургической коррекции, применяются генотерапевтические методы (соматическая коррекция). Сегодня практикуется следующий подход к генетической терапии: внедрение в клетки организма генетической конструкции на носителе (например, в виде вируса) или забор клеток организма с внедрением генетической конструкции или редактированием генома вне организма с последующим возвратом генетически модифицированных клеток в организм.

Целый ряд методик геномной терапии уже находится на разных стадиях клинических исследований.

Следующий вид персонализированной терапии — применение биомедицинских клеточных продуктов, их дериватов и медицинских изделий на их основе. В мире существует ряд биомедицинских клеточных продуктов, разрешенных к применению, однако это — продукты на основе аллогенных (донорских) клеток. При персонализированном подходе используются аутологичные клетки, т.е. клетки, при применении которых донор и реципиент — одно и то же лицо. Клетки могут быть получены из разных тканей; наиболее доступным источником мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является подкожная жировая клетчатка. Полученные клетки могут быть использованы с разными целями. Наиболее простой и широко распространенный вариант их применения —

липотрансфер – пересадка клеток жировой ткани из одного участка тела в другой. Эта процедура является полноценной клеточной технологией, так как пересаженные адипоциты погибают, а восстановление объема и паракринный эффект происходит за счет незрелых клеток – так называемой стромально-васкулярной фракции. Применение нативных (неизмененных и некультивированных) незрелых клеток широко применяется в персонализированной эстетической медицине для паракринного влияния на окружающие (локальные) ткани, приводя к улучшению состояния кожи и наполнению участков с дефицитом тканей.

Нередко часть клеток замораживают и хранят в качестве «биологической страховки» на случай возникновения острых нарушений в состоянии здоровья, когда применение МСК клеток может давать положительный эффект (травмы, острые нарушения кровообращения и т.п.). Есть также данные об успешном применении клеток при аутоиммунных заболеваниях и для лечения фиброзных изменений паренхиматозных органов.

Следующий вариант применения клеток – направленная трансформация. Известно, что, меняя условия культивирования, из стволовых клеток можно получить клетки многих тканей человеческого организма, например хрящевую или костную ткань для замещения дефектов.

Активно развивается направление получения индуцированных плюрипотентных клеток, из которых потом получают клетки тканей и органов, нуждающихся в репарации. Клеточные линии могут быть также использованы для получения персональных продуктов ухода на основе продукции жизнедеятельности стволовых клеток.

МСК могут быть использованы и как транспорт для целенаправленной (таргетной) доставки лекарственных средств для химиотерапии злокачественных опухолей.

Перспективное направление персонализированной медицины – создание трехмерных тканеинженерных конструкций с помощью биопечати и применения подложек (матриц). Развитие данного направления дает надежду людям, нуждающимся в трансплантации органов.

Следующий подход, с которого и началась прецизионная медицина, – молекулярная тераностика: молекулярно-генетический анализ стволовых клеток рака с последующим подбором терапии. Существуют 2 направления в молекулярной тераностике:

- биоинформатическая обработка данных о мутациях в полученных раковых клетках с последующим подбором терапии (по аналогии с чувствительностью к антибиотикам) и созданием библиотек пар «мутация – молекула»; после получения статистически достоверной информации создается база данных по известным парам «лекарство – биомишень», что позволяет целенаправленно уничтожать именно клетки с выявленными мутациями, а не прибегать к стандартной терапии с нередко менее успешными результатами;
- обнаружение и уничтожение раковых клеток в потоке циркулирующей крови путем применения специально подобранных антител, посаженных на наночастицы и делающих циркулирующие опухолевые клетки уязвимыми для лазерного воздействия.

Еще одно перспективное направление прецизионной медицины – создание персональных имплантируемых медицинских изделий (пассивных, активных в перспективе). Пассивные (без электрического питания) – изготовленные для конкретного человека протезирующие медицинские изделия, чаще всего – в ортопедии и реконструктивной хирургии. Эта

технология работает уже сегодня. Активные (с электрическим питанием) – приборы на основе гибкой электроники для имплантации в сердце и приборы для нейросферы – для протезирования и восстановления утраченных функций центральной нервной системы. Эти технологии находятся в стадии экспериментальной разработки с предполагаемым внедрением в практическое здравоохранение в течение следующих 10–15 лет.

Помимо научных и технических аспектов прецизионной медицины, существуют и организационно-правовые вопросы. Переход на новую модель здравоохранения, основанную на поиске и внедрении индивидуальных терапевтических решений, сначала потребует значительных вложений и увеличит себестоимость процедур. Накопление данных и создание биоинформатических библиотек в дальнейшем позволит снизить себестоимость процедур и принесет значимый экономический эффект вследствие сокращения расходов на неэффективные стандартные схемы лечения и связанные с этим случаи инвалидизации и смертности трудоспособного населения.

Переход на превентивный подход также связан с признанием старения болезнью, получением возможности изучать здоровых людей и назначать им превентивную терапию и основанные на индивидуальных тестах рекомендации по питанию и физическим нагрузкам. Признание старения болезнью позволит использовать фонды страховых компаний и производителей лекарственных средств и медицинских изделий для оказания превентивной медицинской помощи.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА 2017
18-20 апреля, ГК "КОСМОС"
г. Москва, пр. Мира, 150

IX ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Молекулярная диагностика вирусных гепатитов
- Современные подходы к молекулярной диагностике инфекций органов репродуктивной системы
- Новые направления молекулярной диагностики ВИЧ-инфекции
- Методы молекулярного анализа в онкологии
- Молекулярная диагностика инфекций беременных и новорожденных
- Современные методы в диагностике туберкулеза
- Технологии молекулярного анализа в криминалистике и судебной медицине
- Молекулярная эпидемиология
- Технология выявления инфекционных и наследственных болезней животных
- ... и другие темы

Организаторы:
Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»,
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

www.md2017.ru

При новой модели здравоохранения будет необходимо изменить и формат обучения врачей, и стандарты оказания медицинской помощи. Необходимо также получить понимание и поддержку населения, чтобы реализовать принципы превентивной медицины, включая генетическое тестирование и здоровый образ жизни на популяционном уровне.

Мы обобщили в данной работе наиболее важные тенденции в развитии современной медицины и здравоохранения в целом без претензии на детальный анализ литературы. Тем не менее приведем несколько конкретных примеров сверхранней диагностики и тераностики заболеваний, являющихся основными причинами смерти.

На данный момент не существует общепризнанных методов ранней диагностики смертельных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые расстройства (например, инсульт и инфаркты), метастазирование онкологических опухолей (90% всех смертей от рака) и инфекций. Это связано с весьма низкой чувствительностью и низкой молекулярной специфичностью существующих диагностических методов на ранних стадиях указанных заболеваний.

Диагностика многих болезней часто начинается с общей медицинской процедуры: инвазивно берут образец крови пациента — обычно из срединно-локтевой вены — с последующим анализом для выявления отклонений от нормы разных показателей крови или наличия определенных, связанных с болезнью клеток и биомаркеров. Действительно, все органы, ткани и даже отдельные клетки в теле человека оставляют сообщения о своем биологическом статусе и функциональном состоянии в виде продуктов, поступающих в кровотоки (например, ДНК, белки или раковые клетки, выделяющиеся из опухоли) [2]. Существующие анализы крови часто не могут помочь диагностировать потенциально поддающуюся лечению на ранней стадии болезнь из-за незначительного объема извлекаемой крови (как правило, несколько миллилитров). Поэтому начало заболевания можно не разглядеть во время первичной диагностики, и оно будет прогрессировать до стадии, на которой уже плохо поддается лечению из-за избыточного распространения и пр. Иными словами, пропущенная начальная фаза заболевания может в короткие сроки развиваться до неизлечимой или трудно поддающейся лечению или привести к появлению осложнений (метастазы, инфаркты, инсульты, сепсис или анемия).

На ранней стадии в крови можно не обнаружить устойчивый к антибиотикам золотистый стафилококк (порой более смертельный, чем вирус иммунодефицита человека), или тромбы, которые, перемещаясь с потоком крови, могут привести к острому нарушению мозгового кровообращения (инсульту) — ишемии, блокируя сосуды и прекращая доступ крови и кислорода к жизненно важным органам.

Большинство этих проблем может быть решено благодаря новой концепции медицинской диагностики, основанной на *in vivo* (в естественных условиях, внутри человека без взятия проб крови) анализе в реальном масштабе времени практически всего объема крови с целью выявления в ней редких (на начальной стадии заболевания) специфических маркеров. Эта идея основана на физиологическом наблюдении: почти весь объем крови циркулирует в даже периферических кровеносных сосудах диаметром 2–4 мм на глубине 1–2 мм в течение короткого времени (до нескольких минут).

Новый метод ранней диагностики, профилактики и персонализированного лечения — молекулярная тераностика — заключается в использовании инновационной концепции прямого считывания информации о болезнях, зашифрованной в циркулирующей крови. Это стало возможным благодаря

интеграции последних достижений в области молекулярной биологии, биоинформатики, нанотехнологии, лазерной спектроскопии, радиоэлектроники и компьютерных технологий в единую диагностическую платформу на основе *in vivo* проточной флуоцитометрии, позволяющей идентифицировать циркулирующие в крови специфические биомаркеры, например ДНК, белки, вирусы, бактерии или раковые клетки.

Идентификация этих биомаркеров осуществляется при ряде заболеваний (например, меланомы, малярии или тромбоза) инвазивно, а при остальных болезнях — с помощью введения в кровь безвредных для организма наномолекулярных многоцветных зондов, которые селективно метят только указанные биомаркеры. В момент прохождения биомаркера (например, раковой клетки), помеченного зондом в потоке крови в каждом сосуде, лазерный микрочип на поверхности кожи рядом с сосудом производит бесконтактное мультиспектральное фотоакустическое считывание зондов. Недорогие портативные (размером с браслет) новые диагностические приборы, снабженные встроенными лазерными микрочипами с различными длинами волн, позволяют проводить в крови сверхчувствительный многопараметрический анализ молекулярных биомаркеров, несущих информацию о развитии летальных заболеваний.

Эта новейшая концепция сверхранней диагностики заболеваний уже продемонстрирована в первых клинических испытаниях. Она показала беспрецедентный рост чувствительности (в 300 раз) в диагностике меланомы и повышение чувствительности диагностики малярии в преклинических испытаниях в 10 000 раз; проводятся также испытания по раннему выявлению циркулирующих тромбов для профилактики острого нарушения мозгового кровообращения [1–7].

Литература

1. Kim J., Galanzha E., Zaharoff D. et al. Nanotheranostics of circulating tumor cells, infections and other pathological features *in vivo* // *Mol. Pha.* – 2013; 10: 813–30.
2. Zharov V. Revolutionising blood testing // *Intern. Innovatn EU.* – 2010; 97–9.
3. Galanzha E., Zharov V. Circulating tumor cell detection and capturing using photoacoustic flow cytometry *in vivo* and *ex vivo* (review) // *Cancers.* – 2013; 5: 1691–738.
4. Galanzha E., Shashkov E., Kim J.-W. et al. *In vivo* magnetic enrichment and multiplex photoacoustic detection of circulating tumour cells // *Nat. Nanotechnol.* – 2009; 4: 855–60.
5. Galanzha E., Viegas M., Malinsky T. et al. *In vivo* acoustic and photoacoustic focusing of circulating cells // *Scientific Reports.* – 2016; 16 (6): 21531. doi: 10.1038/srep21531.
6. Menyayev Y., Carey K., Nedosekin D. et al. Preclinical photoacoustic models: application for ultrasensitive single cell malaria diagnosis in large vein and artery // *Biomed. Opt. Express.* – 2016; 7 (8): 3151–62. doi: 10.1364/BOE.7.003151
7. Juratli M., Menyayev Y., Sarimollaoglu M. et al. Real-time embolus detection during surgery using *in vivo* photoacoustic flow cytometry // *PLoS One.* – 2016; 11: e0156269. doi: 10.1371/journal.pone.0156269
8. Genetic predisposition vs Modifiers: <https://cpmc.coriell.org>
9. Москалева А.А. Конференция «Физтехмед-3». Материалы презентации «Геропротекторы». – ФБМФ МФТИ, 2016.

PRECISION MEDICINE AND MOLECULAR THERANOSTICS

A. Melerzanov¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Moskalev¹**, **V. Zharov²**

¹Moscow Institute of Physics and Technology

²Center of Nanomedicine, University of Arkansas for Medical Sciences

Modern medical science is developing rapidly; new knowledge, approaches, and their new definitions are emerging. The term «precision medicine» has appeared relatively recently and combined the approaches of classical medicine with current approaches based on genetic and molecular diagnosis.

Key words: precision medicine, molecular theranostics, personalized therapy.