

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ

М. И. Савельева ✉

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Начало XXI века ознаменовалось выходом на мировой фармацевтический рынок большого количества лекарственных препаратов с абсолютно новым молекулярно-ориентированным механизмом действия, что стало возможным благодаря достижениям в области молекулярной и клеточной биологии, в частности, завершению проекта «Геном человека». При этом удалось расшифровать многие механизмы патогенеза различных заболеваний, включая онкологические и аутоиммунные. Появление этих данных явилось стимулом для поиска принципиально новых методов терапии, точно воздействующих на ключевые звенья патогенетической цепи патологического процесса, получивших в связи с этим общее название «таргетная терапия». На примере исследования института Coriell рассмотрены проблемы персонализированной медицины, в том числе в аспекте медицинской этики.

Ключевые слова: персонализированная медицина, генетика, геномика, таргетная терапия

✉ **Для корреспонденции:** Марина Ивановна Савельева
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия; marinasavelyeva@mail.ru

Статья поступила: 23.04.2022 **Статья принята к печати:** 26.05.2022 **Опубликована онлайн:** 30.06.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.047

THE ETHICS OF PERSONALIZED MEDICINE

Savelyeva MI ✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The early XXI century was marked with entry into the market of a great deal of medicinal preparations with a totally new molecular-oriented mechanism of action. These results could only be made possible through achievements in molecular and cellular biology and completion of the Human Genome Project, in particular. Many pathogenic mechanisms of different illnesses, including oncological and autoimmune ones, were deciphered. The data stimulated the search for totally innovative therapy methods targeting at the key links of the abnormal process pathogenetic chain, collectively known as 'targeted therapy'. The issues of personalized medicine, including the ethics, are considered through the study of the Coriell Institute.

Key words: personalized medicine, genetics, genomics, targeted therapy

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina I. Savelyeva
ul. Barricadnaya, 1, 2/2, Moscow, 125993, Russia; marinasavelyeva@mail.ru

Received: 23.04.2022 **Accepted:** 26.05.2022 **Published online:** 30.06.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.047

Персонализированная медицина — это новая парадигма в биомедицине. Ее успешная реализация требует интеграции беспрецедентных объемов информации и разнообразных сообществ, причем не только профессиональных. Способность собирать, анализировать, обмениваться и интегрировать огромное количество биологических и клинических данных в режиме реального времени является необходимым условием персонализированной медицины.

Биомедицина представляет собой сложную систему, между секторами которой существуют ключевые взаимозависимости. Целью персонализированной медицины является преобразование этой системы, поэтому необходимо признать и принять ее сложность. Ключевые возможности для создания самоподдерживающейся подсистемы персонализированной медицины возникают благодаря пониманию потоков ресурсов и информации в рамках более крупной системы клинической медицины.

Пугающая сложность подсистемы персонализированной медицины делает использование информационных технологий критически важным. Однако информационные технологии в рамках биомедицинского сообщества развиваются медленно, и они редко связаны между лабораториями даже в рамках одного учреждения, а тем более между различными учреждениями.

Таким образом, для решения сложных проблем онкологических заболеваний и подобных разрывов в исследовательском процессе, биомедицинское сообщество

XXI века требует внедрения операционной совместимости, то есть доступа к интегрированным инструментам для сбора, анализа и обмена данными в стандартизированных форматах. Такая интероперабельность является средством для объединения всех ученых, клиницистов, пациентов и других участников, чтобы они могли быстро обмениваться этой стандартизированной информацией.

Потребности персонализированной медицины в обмене информацией должны удовлетворяться лучшими практиками в области информационных технологий. Приложения информационных технологий произвольно разделяются на подходы, используемые для соединения информации и подходы для соединения людей.

Ключевым преимуществом концептуализации полной подсистемы персонализированной медицины является способность превратить биомедицину в систему обучения. Если говорить более конкретно, то, охватывая весь жизненный цикл биомедицины, можно синергетически объединить исследования, оказание медицинской помощи, оценку качества, измерение эффективности и безопасности применяемых лекарственных препаратов.

Именно персонализированная медицина подразумевает адаптацию прогнозов, предсказаний, диагностики и терапии к конкретным людям, исходя из их биологических особенностей, чтобы гарантировать, чтобы конкретные мероприятия будут сделаны конкретному человеку в конкретное время. Это требует не только развития

медицинских технологий, но и одновременного развития лучшей информационной инфраструктуры, лучшей интеграции клинических и исследовательских усилий, постоянных инноваций в медицинском образовании и, наконец, глубоких отношений с пациентом, которые делают его партнером в получении медицинской помощи.

ОНКОЛОГИЯ — ПИОНЕР В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Исследователи онкологических заболеваний были на переднем крае революции персонализированной медицины, и многие препараты первого поколения (тамоксифен, иматиниб и др.) персонализированной медицины были разработаны для их лечения. Причинами данного феномена были следующие.

1. Онкопатология — это сложный комплекс заболеваний, подходы к изучению которых с помощью молекулярной медицины появились еще до проекта «Геном человека». Уже в конце XX века было известно, что онкопатология вызывается генетическими изменениями — наследственными или приобретенными, — которые приводят к аномальной клеточной пролиферации, замедлению апоптоза, активации метаболизма, неоангиогенезу и метастазированию.
2. Онкопатология — это серьезное, часто смертельно опасное заболевание, эффективность терапевтических средств от которого традиционно была крайне низкой. Поскольку выбор наиболее эффективного лечения для пациента может быть срочным решением, касающимся жизни или смерти, подходы персонализированной медицины по сравнению с отнимающим много времени методом «проб и ошибок» имеют выраженные преимущества.
3. Побочные эффекты противоопухолевых терапевтических средств крайне неприятны, часто обезображивают пациента и потенциально смертельны, что делает еще более важным выбор оптимальной терапии с первого посещения врача, чтобы избежать вдвойне негативного воздействия неблагоприятных эффектов от бесполезного лечения.

Например, Национальный Институт Рака США (NCI) располагает уникальным набором административных платформ, которые охватывают весь жизненный цикл разработки биомедицины и создают уникальную среду, которая может быть прототипом парадигмы персонализированной медицины. Около 50 лет NCI поддерживает комплексные онкологические центры, в которых сочетаются научные исследования, оказание медицинской помощи и профилактика. Существует более 60 таких центров, распределенных по всей стране и расположенных в самых престижных научно-исследовательских и лечебных учреждениях США. NCI включает более 50 специализированных программ Specialized Programs of Research Excellence (SPORes), которые поддерживают трансляционные исследования, и 10 программ Cooperative Group, которые проводят многоинституциональные клинические испытания. Кроме того, в области оказания медицинской помощи NCI запустила Программу общественных онкологических центров (NCCCP) с 16 объектами, которые охватывают 20 миллионов человек.

В 2003 г. Национальный институт рака (NCI) определил необходимость в инициативе внедрения информационных

технологий беспрецедентного масштаба в биомедицинское сообщество в связи с тремя факторами: растущим клиническим и экономическим бременем онкопатологии; трансформацией исследований, катализируемой молекулярной революцией и многочисленными технологиями геномики, генерирующими огромные объемы данных; и признанием того, что «существенное единство» исследований и клинической помощи, что имеет мощный потенциал для улучшения исходов всех видов онкопатологии, как это было сделано в области детской онкологии. В качестве первого шага в создании инфраструктуры информатики, которая позволила бы персонализировать медицину, NCI в 2004 г. официально запустил инициативу caBIG® (cancer Biomedical Informatics Grid) в качестве пилотной программы. Ее первоначальная цель заключалась в разработке возможностей, которые отвечали бы самостоятельно определенным потребностям сообщества онкологических центров NCI. (Более подробную информацию об истории caBIG® см. в отчете о пилотной фазе caBIG® на сайте <http://cabig.cancer.gov/resources/report.asp>.)

Несмотря на то что революция в молекулярной биологии произошла в конце XX — начале XXI веков, концепция «мишени» была сформулирована в начале прошлого века немецким ученым Паулем Эрлихом (Paul Ehrlich). Он считал, что мишень — это фермент (либо другая биологическая молекула, органелла, физиологическая особенность и т. д.), который присутствует в патогенном микроорганизме и необходим для жизнеспособности последнего, но при этом отсутствует в организме пациента. Таким образом, лекарственные препараты, обладающие способностью специфически ингибировать молекулы-мишени, должны характеризоваться исключительно широким терапевтическим индексом, например, демонстрировать высокую антибактериальную активность при минимуме побочных эффектов. Подобный принцип лежит в основе действия «классических» противомикробных средств — антибиотиков, антимикотиков, противовирусных и т. д. Противоопухолевые агенты должны обладать сходными свойствами, но различия между трансформированными и исходными клетками более тонкие и сложные, чем различия между бактериями и человеком [1]. Появление лекарств нового поколения, так называемых таргетных противоопухолевых препаратов, стало возможным лишь в конце XX века, благодаря бурному прогрессу молекулярной онкологии [2].

ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Персонализированная медицина использует лежащую в ее основе геномную/генетическую информацию о пациенте для прогнозирования риска заболеваний, диагностики имеющейся патологии, предотвращения побочных реакций на лекарственные средства и адаптации лечения (рис. 1) [3–5].

Успешное внедрение персонализированной медицины зависит от нескольких факторов. Во-первых, существует острая необходимость в обучении медицинских работников углубленным знаниям генетики [6–9]. Объем генетики, традиционно изучаемой в медицинских вузах, ограничен и обычно сосредоточен на моногенных нарушениях и хромосомных аномалиях, при этом студенты практически не знакомы со сложной генетикой. Во-вторых, внедрение персонализированной медицины требует государственной



Рис. 1. Схема структуры персонализированной медицины

поддержки и нормативного надзора [10–12], а также общественного обсуждения этических вопросов [13, 14]. В-третьих, системы медицинской документации должны быть структурированы таким образом, чтобы принимать генетические данные и интегрировать их с существующей медицинской картой пациента с целью их использования при принятии клинических решений.

Дополнительные проблемы для проведения доказательных исследований эффективности персонализированной медицины включают необходимость создания больших когорт и сбора продольных данных для получения базы данных, которая используется для расчета эффекта лечения и оценки потенциальных затрат и выгод. Размер когорты должен быть достаточно большим, чтобы учесть:

- 1) генетические варианты с низкой частотой встречаемости (1–2%),
- 2) влияние гена на окружающую среду,
- 3) взаимодействие гена и гена,
- 4) потерю участников при последующем наблюдении.

В больших когортных исследованиях также возникают вопросы согласия и конфиденциальности [15]. Кроме того, генетические исследования больших когорт требуют значительной инфраструктуры биобанкинга, генотипирования и информационных технологий [16].

Важность биобанкинга

Биобанкинг включает в себя сбор, определение характеристик, хранение и распространение ценных биоматериалов и связанных с ними данных для научных исследований. Биобанкинг используется для создания и поддержания биохранилищ в качестве национальных и международных ресурсов для изучения заболеваний и старения человека. Необходимо регулярно расширять системы управления информацией, включая веб-каталог биоматериалов и связанных с ними данных, чтобы соответствовать меняющимся деловым и научным требованиям.

Возможности биохранилища включают значительное управление фенотипическими данными с использованием

стандартизированного фенотипического языка и сбор продольных данных для своих коллекций заболеваний [17, 18]. Кроме того, возможно сотрудничество с несколькими региональными системами здравоохранения, которые могут быстро переходить на комплексные системы электронных медицинских карт. Это позволяет активно решать задачи по внедрению геномики в клиническую практику.

ПОИСКИ ПУТЕЙ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Проект «Геном человека» [19], Консорциум SNP [20] и проект HapMap [21] заложили основу для следующего поколения усилий по картированию генов сложных заболеваний и локусов количественных признаков (QTLs) [22], которые могут быть доклиническими индикаторами потенциального заболевания. Чтобы сделать эту информацию полезной для улучшения здоровья и качества жизни, необходимо создать механизм обмена информацией о генетических вариациях, связанных со сложными заболеваниями, с людьми и поставщиками медицинских услуг, а также провести научно обоснованные исследования для оценки результатов получения и использования этой информации.

Coriell Personalized Medicine Collaborative (CPMC) — это исследование, в котором используется научно обоснованный подход для определения полезности использования личной геномной информации в управлении здоровьем и принятии клинических решений. Целью CPMC также является создание когорты с богатыми генотипическими и фенотипическими данными, с помощью которых можно обнаружить генетические варианты, влияющие на токсичность и эффективность лекарств, а также обнаружить неизвестные в настоящее время варианты генов, повышающие риск развития онкопатологии и других тяжелых заболеваний.

В данном исследовании совместно участвуют врачи, ученые, специалисты по этике, генетические консультанты, добровольные участники исследования и эксперты в области информационных технологий, общая задача

которых — лучше понять влияние персонализированной, или геномно-информированной, медицины и обеспечить ее этическое, правовое и ответственное внедрение. К концу 2009 г. в исследовании приняли участие 10 000 человек, а конечная цель — 100 000 участников.

Глобальная цель CPMC — стать моделью этического, правового и ответственного внедрения персонализированной медицины, основанной на геноме. Исследование CPMC построено таким образом, чтобы обеспечить динамическую связь между компанией Coriell и участниками исследования с помощью защищенного веб-портала. Веб-опросы используются для оценки состояния здоровья, а также личной информации о генетических вариантах, полученной в ходе исследования. Кроме того, этот портал позволит участникам делиться своими данными с медицинскими работниками. В настоящее время CPMC финансируется за счет добровольных пожертвований и институциональной поддержки, без каких-либо затрат для отдельных участников исследования.

После получения информированного согласия участников просят сдать два миллилитра слюны для профилирования генома с помощью платформы микрочипов (Affymetrix 6.0 Genechip, Affymetrix, Santa Clara, CA) и целевого профилирования SNP с помощью платформы на основе бусинок (Illumina BeadXpress, Illumina, San Diego, CA). Внешняя группа экспертов под названием «Совет по надзору за информированной когортой» (ICOB) собирается не реже двух раз в год для рассмотрения генетических вариантов, представленных компанией Coriell, как вариантов риска для состояния здоровья. Только генетические варианты, связанные с состояниями здоровья, которые считаются потенциально пригодными для медицинских действий (т. е. когда есть возможность снизить риск, и те варианты, для которых была воспроизведена значительная ассоциация), затем возвращаются участникам через защищенный веб-портал. Участники могут предоставить доступ своему врачу (врачам) для просмотра результатов и могут запросить бесплатное обсуждение своих результатов с генетическим консультантом CPMC. Разнообразные результаты оцениваются с помощью веб-опросов, заполняемых участниками относительно их действий, действий врача и, в конечном счете, состояния здоровья. Участников просят ежегодно обновлять информацию о состоянии здоровья, семье и образе жизни, что позволяет создать продольные данные. Таким образом, существует несколько динамичных аспектов CPMC, включая постоянный анализ ассоциативных исследований для выявления генетических вариантов и представления их в надзорный орган (ICOB), постоянное исследование полученных результатов и ежегодный продольный сбор медицинских карт участников.

ВОВЛЕЧЕНИЕ ПАРТНЕРОВ БОЛЬНИЦЫ И МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Что касается задачи интеграции геномной информации в медицинскую практику, то образование медицинских специалистов, особенно врачей и медсестер, вероятно, станет ограничивающим шагом. Институт Coriell понимает важность привлечения клиницистов и других медицинских специалистов для разработки успешных стратегий интеграции сложной генетической информации в современную медицинскую парадигму и делает это, привлекая их в CPMC в качестве соавторов и участников. Кроме того, высоко оценивается распространенность

онкопатологии в обществе и огромный потенциал влияния персонализированной медицины на исследования и лечение различных видов рака. Поэтому компания Coriell наладила сотрудничество с соседними медицинскими учреждениями для проведения исследования CPMC. Институт Coriell поощряет участие в исследовании медицинских работников и сотрудников медицинских центров. Эти связи активизируют исследование и открывают возможности для обучения медицинских работников геномике.

Одна из стратегий обучения медицинских работников будет включать семинары, проводимые учеными Coriell и врачами больниц-партнеров. Coriell разрабатывает серию семинаров по геномной медицине в сотрудничестве с больницами-партнерами. Семинары посвящены требованиям, включенным в CPMC, и соответствуют требованиям непрерывного медицинского образования (СМЕ), что позволит слушателям получить кредиты СМЕ. Стремясь сделать обучение максимально доступным для медицинских работников, компания Coriell может размещать семинары по геномной медицине в Интернете в виде веб-трансляций.

Реализация геномной медицины потребует двустороннего обмена, в котором ученые будут обучать медицинских работников и наоборот. Этот обмен будет включать традиционное общение в дополнение к обмену медицинскими и генетическими данными (в виде электронных медицинских карт и большого количества результатов генетических тестов, соответственно). Coriell ожидает, что глубокое вовлечение нескольких больниц-партнеров в CPMC станет катализатором этого диалога. Более того, предполагается, что по мере того, как участники CPMC будут приглашать своих медицинских работников ознакомиться с их личными генетическими результатами, Coriell будет иметь вовлеченную и доступную популяцию медицинских работников, среди которых можно будет проводить целевые опросы относительно использования геномной информации в медицинском обслуживании.

НАБОР УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ CPMC

Набор людей в CPMC проводится в основном во время сессий информированного согласия, проводимых в Институте Coriell, больницах-партнерах или других общественных местах. Главный исследователь CPMC или ученый CPMC обсуждает детали исследования, возможные риски, содержание документа об информированном согласии и предоставляет участникам возможность задать вопросы. После подписания документа об информированном согласии новым участникам предлагается сдать небольшой образец слюны.

Требования к участникам ограничиваются тем, что они должны быть старше 18 лет, иметь действующий адрес электронной почты и быть готовыми заполнять веб-опросы в течение нескольких лет. Участники могут принять решение (во время регистрации или в любое время после этого через защищенный веб-портал) о предоставлении своих анонимизированных геномных данных о вариантах и данных истории болезни научному сообществу для проведения ассоциативных исследований. Исследование CPMC не является платным для участников.

ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ CPMC

Партнерство компании Coriell с медицинскими центрами, включая онкологический центр Fox Chase, позволяет проводить исследование в дополнение к описанному выше

оздоровительному направлению. В число первых 10000 участников включено 2500 пациентов с раком молочной железы и 2500 пациентов с раком предстательной железы. Существуют доказательства того, что исходный риск развития рака сильно зависит от генетических вариаций и что у онкологических больных реакция на химиотерапевтические препараты, побочные явления от приема лекарств и клинические исходы зависят от генетических особенностей пациента. Таким образом, создание большой когорты пациентов с раком груди и простаты с богатыми фенотипическими данными из национальных регистров этих видов рака, а также геномной/генетической информацией пациентов позволит исследователям изучить роль генетических вариантов в фармакогеномных и клинических конечных точках. Для тех участников, которые согласятся предоставить CPMС свои анонимизированные данные, эти данные будут доступны широкому научному сообществу через ресурс Национального центра биотехнологической информации (NCBI) «База данных генотипа и фенотипа» (dbGaP).

РЕГУЛИРУЮЩИЙ ОРГАН: СОВЕТ ПО НАДЗОРУ ЗА ИНФОРМИРОВАННЫМИ КОГОРТАМИ

Целью Совета по надзору за информированными когортами (ICOB) является оценка медицинской целесообразности состояний здоровья и доказательств потенциальной медицинской «целесообразности» генетического варианта риска в отношении данного состояния здоровья (болезни). Основным условием для рассмотрения генетических вариантов является достоверность опубликованных в литературе исследований ассоциаций, которые свидетельствуют о значительной связи между генетическими вариантами и конкретными патологическими состояниями. Таким образом, ICOB определяет, какая личная информация о генетических вариантах будет возвращена участникам исследования. Одобрение дается в тех случаях, когда знание статуса участника в отношении определенного генетического варианта может повлиять на курс лечения, назначенный медицинским работником, или позволить ему дать совет относительно здоровья или образа жизни, который поможет снизить риск. Используя проспективные веб-опросы, исследование CPMС определит, действительно ли использование информации о варианте снижает риск.

В состав этого внешнего консультативного совета входят авторитетные ученые, медицинские работники, специалист по этике и пастор общины. Концепция такого совета была предложена доктором Кохане и его коллегами [23]. Этот подход представляет собой модель национальной системы оценки геномно-информированной медицины.

Ученые CPMС изучают медицинскую и научную литературу для выявления вариантов генов-кандидатов и предоставляют краткие отчеты в ICOB. ICOB рассматривает каждый отчет и голосует за одобрение, неодобрение или запрос дополнительной информации по каждому варианту и состоянию. Факторы, которые необходимо учитывать, включают:

- рекомендации управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), национальных институтов здравоохранения, национальных ассоциаций медицинских специалистов или других правительственных консультативных органов;

- серьезность заболевания, состояния или потенциальной неблагоприятной реакции на препарат;
- количество, размер и качество исследований, демонстрирующих статистически значимую связь варианта гена с заболеванием. Метаанализы, если они доступны, также рассматриваются;
- величину эффекта конкретного генетического варианта;
- риски и преимущества клинических вмешательств или вмешательств, связанных с образом жизни, для минимизации или снижения риска;
- элементы данных для измерения результатов.

Утверждение ICOB означает, что связь между генетическим вариантом и состоянием была подтверждена и что состояние считается потенциально пригодным для медицинского применения. Утверждение не требует наличия четких доказательств того, что данный вариант полезен для влияния на результаты лечения. Задача CPMС — предоставить данные о результатах для определения полезности каждого генетического варианта.

ICOB собирается не реже двух раз в год. Такая частота позволяет интегрировать результаты рецензируемых исследований ассоциаций и подтверждения предыдущих результатов. Вполне вероятно, что со временем CPMС попросит ICOB повторно рассмотреть как ранее отклоненные варианты, в отношении которых получены новые научные доказательства, так и ранее отклоненные состояния здоровья, в отношении которых возможности профилактики или лечения изменили потенциальную возможность действия. Решения ICOB принимаются большинством голосов. Обсуждения в группе проводятся в закрытом режиме, что гарантирует, что научные вопросы обсуждаются в объективной, критической и необременительной обстановке. Однако результаты всех обсуждений обнародуются через веб-портал.

ДИНАМИЧЕСКОЕ ВОВЛЕЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСМАТРИВАЮТСЯ ЧЕРЕЗ ЗАЩИЩЕННЫЙ ВЕБ-ПОРТАЛ

Веб-портал CPMС — это веб-сайт с несколькими функциями. Он позволяет:

- 1) собирать данные с помощью онлайн-опросов,
- 2) сообщать результаты генетических вариантов,
- 3) обучать участников и медицинских работников,
- 4) безопасно делиться личной информацией о генетических вариантах с медицинскими работниками,
- 5) запрашивать доступ к данным у ученых через Интернет,
- 6) запрашивать генетическое консультирование у участников через Интернет.

Это общедоступный сайт с порталом для входа участников на защищенный сервер. В защищенной части сайта участники могут настроить свою учетную запись CPMС с паролем, изменить свою контактную информацию (адрес электронной почты), обновить варианты согласия (например, согласиться на предоставление своих анонимизированных данных для исследований геномных ассоциаций (GWAS)) и просматривать информацию о своих личных генетических вариантах по мере ее публикации.

Кроме того, на веб-портале CPMС имеется значительное количество материалов по генетическому

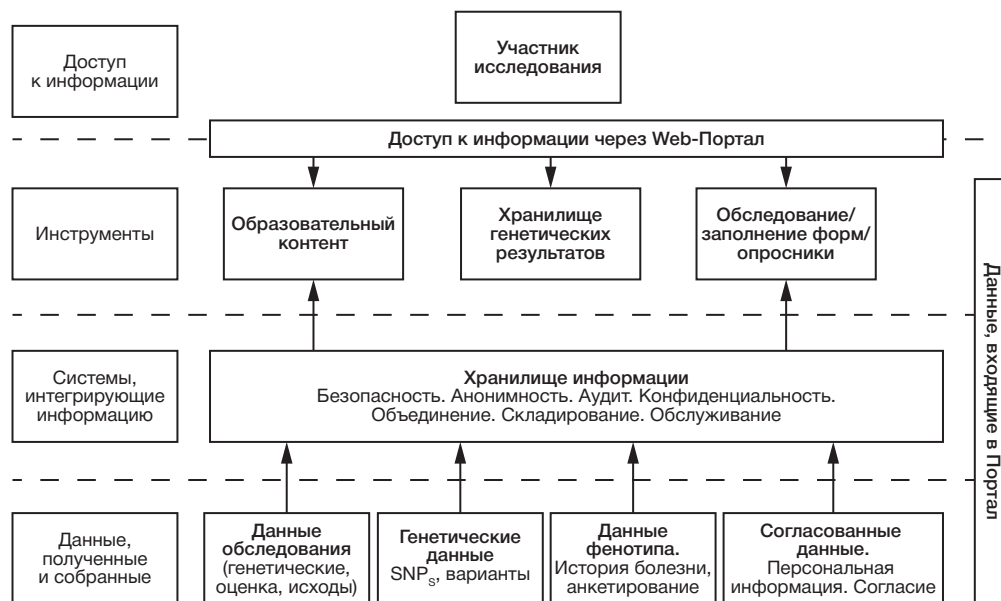


Рис. 2. Архитектура веб-портала CPMC исследования

образованию. Эти материалы написаны для двух разных аудиторий — неспециалистов и медицинских работников, хотя при желании любой человек может получить доступ к более продвинутым образовательным материалам. Образовательные страницы включают информацию о базовой генетике и таких важных научных событиях, как «Геномный проект человека» и проект НарМар. Также представлены образовательные материалы о наследственности, видах онкопатологии, многофакторной природе сложных заболеваний, значении понятия «риск» и интерпретации оценок риска заболеваний, а также о причинах, по которым данный вид исследований возможен только сегодня.

С каждым посещением веб-портала участники заново вовлекаются в процесс. Участники должны выбрать самостоятельный просмотр результатов каждого генетического варианта, и это гарантирует, что контроль над результатами остается за участником и что участникам не сообщают о результатах, которые они не ищут активно. Лица, решившие ознакомиться с результатами CPMC, перед просмотром информации о своем личном генетическом варианте посмотрят короткое обучающее видео, в котором генетический консультант дает предварительные рекомендации по данному конкретному варианту. CPMC поощряет участников исследования приглашать своих лечащих врачей для ознакомления со своими результатами. Участники могут разрешить доступ к своим результатам непосредственно со своей учетной записи на веб-портале CPMC.

Кроме того, на сайте размещена актуальная информация о возможностях, доступных участникам, таких как бесплатные генетические консультации, образовательные форумы и дополнительные опросы, связанные с исследованием. CPMC может размещать информацию о других исследованиях, в которых могут участвовать участники. На рисунке 2 представлена схема архитектуры информационной системы для исследования.

Важным для сохранения конфиденциальности участников является тот факт, что вся личная информация шифруется и хранится отдельно от генотипа и медицинской

информации. Двухфакторная безопасность используется для динамического создания веб-страниц по мере того, как участники просматривают свои личные данные.

РЕАЛИСТИЧНЫЕ РИСКИ: ОБЪЯСНЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ РИСКА

CPMC стремится сообщать о реалистичных рисках, связанных с генетическими ассоциациями, в формате, понятном неспециалистам. Все представленные результаты будут иллюстрировать известный популяционный риск заболевания (специфический для расовых/половых/возрастных групп, если известно) и скорректированный риск, основанный на генотипе генетического варианта. Хотя в некоторых случаях определенный генотип может значительно повысить риск, ожидается, что большинство генетических вариантов, связанных со сложными (многофакторными) заболеваниями, повысят риск незначительно. Пока не появятся проверенные алгоритмы для объединения рисков, связанных с более чем одним генетическим вариантом, каждый из них будет представлен отдельно. Во все отчеты о результатах включены ссылки на основную литературу.

Для того, чтобы участники и медицинские работники понимали риски, связанные с генетическими вариантами, включенными в результаты CPMC, на веб-портале был создан образовательный раздел «Понимание шансов». В этом разделе, написанном как для неспециалистов, так и для медицинских работников, описывается концепция, согласно которой риск развития сложных заболеваний является динамичным и включает в себя взаимодействие генов с окружающей средой. Кроме того, обсуждается генетический вклад в развитие сложного заболевания, рассматривается вероятность того, что на генетический риск развития сложного заболевания влияют десятки отдельных генов, а не один вариант, о котором в настоящее время сообщают и рассматривают результаты. Также объясняется, что, учитывая текущий уровень знаний, семейная история, вероятно, является более значительным фактором риска большинства сложных заболеваний, чем один генетический вариант.

ПОНИМАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ: ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Генетическое консультирование в эпоху геномики и персонализированной медицины потребует нового подхода, отличного от традиционного консультирования по поводу нарушений, связанных с одним геном [24]. В компании Coriell работают дипломированные генетические консультанты, занимающиеся исследованием СРМС, которые готовы предоставить генетические консультации участникам по электронной почте, телефону и в ходе личных консультаций в офисе, а также на образовательных форумах, открытых для участников СРМС. Медицинские работники, чьи пациенты участвуют в исследовании, также могут запросить доступ к генетическим консультантам СРМС для обсуждения исследования и информации о генетических вариантах.

Генетические консультанты будут регистрировать все встречи с участниками СРМС в защищенной паролем базе данных, доступной только генетическим консультантам СРМС. Эта база данных позволит генетическим консультантам иметь легкий доступ к истории контактов между ними и участником. Она позволит генетическим консультантам отслеживать количество времени и тип проводимых консультаций, а также собирать статистику по типам заболеваний и вариантам, по которым запрашиваются консультации. Эта система отслеживания также позволит генетическим консультантам выявлять общие области, вызывающие недоумение, на основе которых в будущем можно будет проводить образовательные занятия как для обывателей, так и для медицинских работников.

АНКЕТЫ ПО ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ, СЕМЕЙНОЙ ИСТОРИИ И ОБРАЗУ ЖИЗНИ

Участники должны заполнить обширные анкеты по истории болезни, семейной истории и образу жизни в режиме онлайн после создания своей личной учетной записи в СРМС. Эти анкеты должны быть заполнены до просмотра генетических результатов. Участникам будет предложено обновить информацию об истории болезни, семейной истории и образе жизни через год после ввода информации и далее каждые двенадцать месяцев. Эти данные будут использоваться в двух целях: 1) в сочетании с данными о генотипе для расчета персонализированного риска, когда это возможно, и 2) в сочетании с данными о генотипе в исследованиях GWAS для выявления дополнительных генетических вариантов, способствующих развитию сложных заболеваний и/или метаболизма лекарств (для тех участников, которые разрешили использовать свои анонимизированные данные для ассоциативных исследований).

Компания Coriell признает важность данных СРМС в исследованиях GWAS и создала механизм (через форму согласия участника), позволяющий участникам сообщить о своем желании предоставить свои анонимизированные данные исследователям (как некоммерческим, так и коммерческим организациям). Таким образом, анонимизированные данные СРМС будут доступны всем квалифицированным исследователям через веб-портал NCBI dbGaP. Модель заключается в проведении опросов через веб-портал, что позволяет проводить перекрестную проверку данных по разным анкетам. Продольный характер этого проекта, постоянная публикация результатов генетических вариантов и просьба о ежегодном обновлении

информации об опросе позволят собрать данные, которые традиционно трудно получить, такие, как режим питания и физических нагрузок с течением времени и воздействие окружающей среды по мере их возникновения.

ПРОДОЛЬНЫЙ СБОР ДАННЫХ: ЭЛЕКТРОННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ КАРТЫ

Участники могут выбрать предоставление последних медицинских карт от своего поставщика первичной медицинской помощи в печатном виде или в электронной форме, если они находятся в системе электронных медицинских карт (EMR) больницы-партнера. Обновленные медицинские карты будут запрашиваться ежегодно для обеспечения продольного сбора данных. Эти наборы данных будут отслеживаться на предмет изменений в показателях здоровья, связанных с заболеваниями, для которых СРМС предоставил информацию о генетических вариантах. Медицинские карты будут сравниваться с самоотчетами пациентов об истории болезни.

Сотрудники СРМС расшифруют часть информации из медицинской карты в персонально контролируемую медицинскую карту для каждого участника. Все системы информационных технологий Coriell будут обеспечивать соответствие установленным стандартам операционной совместимости (HL7) и определениям медицинских данных, таким как SNOMED и LOINC.

КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УЧАСТНИКОВ

Компания Coriell имеет ряд положений для поддержания целостности, конфиденциальности и безопасности своих данных и информационных систем. В Coriell действуют политики безопасности, гарантирующие защиту всех данных от несанкционированного доступа, а также поддерживаются контрольные журналы, процедуры резервного копирования и проверки ошибок для обеспечения точности и защиты данных СРМС. Безопасность данных — это сбалансированное сочетание действий руководства и персонала, операционной деятельности и мер технологического контроля. Инфраструктура информационных технологий СРМС включает три высокоинтегрированных технологических уровня:

- 1) веб-портал,
- 2) система управления лабораторной информацией для управления расходными материалами, фенотипическими данными и процессами,
- 3) защищенная аппаратная инфраструктура, содержащая серверы веб-приложений, серверы баз данных, сеть массивов хранения данных и устройства сетевой безопасности. Лично идентифицирующая информация шифруется и хранится в отдельной базе данных от генотипа и медицинских данных. Участники также должны будут войти на защищенный веб-портал, используя идентификатор штрих-кода, имя пользователя и надежный пароль.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ СРМС ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ ВО ВСЕМ МИРЕ

Команда СРМС обсудила с Национальным институтом исследования генома человека стратегию размещения анонимизированных данных участников СРМС, которые

решили поделиться своими данными с учеными для проведения исследований через веб-портал dbGaP. Институт Coriell стремится обеспечить широкий доступ к этому ценному набору данных. Институт уже давно размещает данные на портале dbGaP для использования квалифицированными учеными и участвовал в возвращении генотипических данных, полученных из образцов Фрамингемского исследования сердца, из хранилищ Национальных институтов неврологических заболеваний и инсульта, а также Национального института общих медицинских наук в Coriell.

ИССЛЕДОВАНИЯ ИСХОДОВ

Последующие исследования действий участников СРМС и медицинских работников, а также результаты здоровья участников являются основой этого научно обоснованного исследования. Тщательная оценка истории болезни, семейной истории и образа жизни на исходном уровне проводится до обнародования результатов персональных генетических вариантов. Кроме того, участники смогут принять участие в проверке исходного уровня знаний о генетике.

При соответствующем масштабировании данные, собранные в СРМС, будут использованы для оценки того, увеличиваются ли расходы на здравоохранение в результате внедрения геномной медицины, используя объективные критерии, такие как количество посещений врачей, назначенных анализов, данные, связанные с госпитализацией, и рецепты на лекарства. Показатели врачебной практики, основанные на опросах убеждений врачей и рекомендуемой практики, будут сбалансированы путем изучения выбора, сделанного участниками при различных вариантах медицинского обслуживания. Coriell будет работать с партнерами из больниц над разработкой таких показателей и с такими организациями, как Центр оценки технологий, чтобы обеспечить мониторинг соответствующих элементов клинических данных.

Литература

- Имянитов Е. Н. Общие представления о таргетной терапии. *Практическая онкология*. 2010; 11: 123–130.
- Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8: 473–480.
- Burke W, Psaty BM. Personalized medicine in the era of genomics. *JAMA*. Oct. 10 2007; 298 (14): 1682–1684.
- Hoffman EP. Skipping toward personalized molecular medicine. *N Engl J Med*. 2007; 357 (26): 2719–2722.
- Katsanis SH, Javitt G, Hudson K. Public health. A case study of personalized medicine. *Science*. Apr 4 2008; 320 (5872): 53–54.
- Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: A vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics*. Jul 2004; 5 (5): 571–579.
- Levy H, Young JH. Perspectives from the clinic: will the average physician embrace personalized medicine? *Clin Pharmacol Ther*. Mar 2008; 83 (3): 492–493.
- Patel KK, Babyatsky MW. Medical Education: A Key Partner in Realizing Personalized Medicine in Gastroenterology. *Gastroenterology*. Mar 2008; 134 (3): 656–661.
- Morrow T. Personalized medicine complicates medical decision-making. *Manag Care*. Feb 2008; 17 (2): 59–60.
- Obama B. The genomics and Personalized Medicine Act of 2006. *Clin Adv Hematol Oncol*. Jan 2007; 5 (1): 39–40.
- Fox JL. Despite glacial progress, US government signals support for personalized medicine. *Nat Biotechnol*. May 2007; 25 (5): 489–490.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРМС — это новая модель трансляционной медицины, как научно обоснованное исследование, призванное определить, какие элементы персональных генетических данных имеют ценность для принятия клинических решений и результатов медицинского обслуживания. Особенности веб-портала, содержащего медицинские карты и геномные данные, являются высокая динамичность за счет постоянного обновления базы данных и возможность постоянного повышения уровня образования в области генетики/геномики всех участников системы. При этом для участников СРМС доступ на веб-портал бесплатный, равно как и само участие в исследовании, а для участников, решивших обнародовать свои данные, их анонимизированные генотипические и фенотипические результаты будут доступны квалифицированным ученым для дальнейшего анализа. Тесное партнерство с муниципальными больницами, а не только с крупными клиническими центрами призвано стимулировать участие врачей в персонализированной медицине.

Подобного рода программы помогут заложить основы нового типа здравоохранения, которые позволят:

- осуществить внедрение новой модели трансляционной медицины;
- создать «подсистему» участников, которая объединит исследования, оказание медицинской помощи и информацию о здоровье потребителей;
- разрушить традиционные изолированные структуры, которые являются барьерами на пути к быстрым открытиям и получению знаний;
- ускорить и повысить продуктивность исследований и улучшить клинические результаты.

Появление подобного рода программ в РФ с хорошим финансированием позволило бы довольно быстро внедрить принципы персонализированной медицины в реальную клиническую практику и, в первую очередь, в онкологию, где эта потребность значительно выше, чем в других областях медицины.

- discovery. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007; 4: 613–618.
19. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. Feb 16 2001; 291 (5507): 1304–1351.
 20. Miller RD, Phillips MS, Jo I, et al. High-density single-nucleotide polymorphism maps of the human genome. *Genomics*. Aug 2005; 86 (2): 117–126.
 21. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest*. May 2008; 118 (5): 1590–1605.
 22. Fan R, Xiong M. High resolution mapping of quantitative trait loci by linkage disequilibrium analysis. *Eur J Hum Genet*. Oct 2002; 10 (10): 607–615.
 23. Kohane IS, Mandl KD, Taylor PL, Holm IA, Nigrin DJ, Kunkel LM. *Medicine*. Reestablishing the researcher-patient compact. *Science*. May 11 2007; 316 (5826): 836–837.
 24. Weil J. Genetic counselling in the era of genomic medicine. As we move towards personalized medicine, it becomes more important to help patients understand genetic tests and make complex decisions about their health. *EMBO Rep*. Jul 2002; 3 (7): 590–593.

References

1. Imyanitov YeN. Obshchiye predstavleniya o targetnoy terapii. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11: 123–130. Russian.
2. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8: 473–480.
3. Burke W, Psaty BM. Personalized medicine in the era of genomics. *JAMA*. Oct. 10 2007; 298 (14): 1682–1684.
4. Hoffman EP. Skipping toward personalized molecular medicine. *N Engl J Med*. 2007; 357 (26): 2719–2722.
5. Katsanis SH, Javitt G, Hudson K. Public health. A case study of personalized medicine. *Science*. Apr 4 2008; 320 (5872): 53–54.
6. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: A vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics*. Jul 2004; 5 (5): 571–579.
7. Levy H, Young JH. Perspectives from the clinic: will the average physician embrace personalized medicine? *Clin Pharmacol Ther*. Mar 2008; 83 (3): 492–493.
8. Patel KK, Babyatsky MW. Medical Education: A Key Partner in Realizing Personalized Medicine in Gastroenterology. *Gastroenterology*. Mar 2008; 134 (3): 656–661.
9. Morrow T. Personalized medicine complicates medical decision-making. *Manag Care*. Feb 2008; 17 (2): 59–60.
10. Obama B. The genomics and Personalized Medicine Act of 2006. *Clin Adv Hematol Oncol*. Jan 2007; 5 (1): 39–40.
11. Fox JL. Despite glacial progress, US government signals support for personalized medicine. *Nat Biotechnol*. May 2007; 25 (5): 489–490.
12. Raich T, Irwin J. State and federal legislation in personalized medicine. *MLO Med Lab Obs*. Aug 2007; 39 (8): 48.
13. Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *Am J Pharmacogenomics*. 2005; 5 (6): 345–355.
14. Landon MR. Ethics and policy perspectives on personalized medicine in the post-genomic era. *J Biolaw Bus*. 2005; 8 (3): 28–36.
15. McCarty CA, Nair A, Austin DM, Giampietro PF. Informed consent and subject motivation to participate in a large, population-based genomics study: the Marshfield Clinic Personalized Medicine Research Project. *Community Genet*. 2007; 10 (1): 2–9.
16. Roden DM, Pulley JM, Basford MA, Bernard GR, Clayton EW, Balsler JR, Masys DR. Development of a large-scale de-identified DNA biobank to enable personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. Sep 2008; 84 (3): 362–369.
17. Gwinn K, Coriveau RA, Mitsumoto H, Bednarz K, Brown RH Jr, Cudkovicz M, Gordon PH, Hardy J, Kasarskis EJ, Kaufmann P, Miller R, Sorenson E, Tandan R, Traynor BJ, Nash J, Sherman A, Mailman MD, Ostell J, Bruijn L, Cwik V, Rich SS, Singleton A, Refolo L, Andrews J, Zhang R, Conwit R, Keller MA, ALS Research Group. Amyotrophic lateral sclerosis: an emerging era of collaborative gene discovery. *PLoS ONE*. 2007; 2 (12): e1254.
18. Keller M, Gwinn K, Nash J, Horsford J, Zhang R, Rich SS, Coriveauet RA. Whole genome association studies of neuropsychiatric disease: An emerging era of collaborative genetic discovery. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2007; 4: 613–618.
19. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. Feb 16 2001; 291 (5507): 1304–1351.
20. Miller RD, Phillips MS, Jo I, et al. High-density single-nucleotide polymorphism maps of the human genome. *Genomics*. Aug 2005; 86 (2): 117–126.
21. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest*. May 2008; 118 (5): 1590–1605.
22. Fan R, Xiong M. High resolution mapping of quantitative trait loci by linkage disequilibrium analysis. *Eur J Hum Genet*. Oct 2002; 10 (10): 607–615.
23. Kohane IS, Mandl KD, Taylor PL, Holm IA, Nigrin DJ, Kunkel LM. *Medicine*. Reestablishing the researcher-patient compact. *Science*. May 11 2007; 316 (5826): 836–837.
24. Weil J. Genetic counselling in the era of genomic medicine. As we move towards personalized medicine, it becomes more important to help patients understand genetic tests and make complex decisions about their health. *EMBO Rep*. Jul 2002; 3 (7): 590–593.