

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.1

ФАБРИКА ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ: КАК ЭТО РАБОТАЕТ?

Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П.,
Гришина Е. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения России, Москва, Россия

Контактная информация:

Денисенко Наталья Павловна,
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва,
Россия, 125993.
E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Статья поступила в редакцию
17.09.2021 и принята к печати
20.10.2021.

РЕЗЮМЕ

Несмотря на успехи в области изучения омиксных данных, в том числе фармакогеномных, до сих пор имеется нехватка надежных, воспроизводимых, чувствительных, специфичных и, главное, клинически полезных биомаркеров прогнозирования ответа на медикаментозное лечение в реальной клинической практике. Важнейшую роль в разработке и внедрении новых фармакогенетических биомаркеров может сыграть создание соответствующей экосистемы вокруг биомаркеров путем объединения в консорциумы академических и научных центров, биомедицинских лабораторий и фармацевтических компаний, компаний сферы IT-разработки и искусственного интеллекта. В статье представлен обзор так называемой «фабрики биомаркеров», позволяющей выстроить и систематизировать процесс внедрения фармакогеномного биомаркера в клиническую практику.

Ключевые слова: биомаркеры, консорциумы, научные группы, омиксные технологии, персонализированная медицина, фармакогенетика.

Для цитирования: Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Денисенко Н.П. и др. Фабрика фармакогенетических биомаркеров: как это работает? Российский журнал персонализированной медицины. 2021;1(1):33-42.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие во многих развитых странах на государственном уровне были приняты и реализованы различные стратегии развития персонализированной медицины, включающие финансирование крупных исследовательских проектов по разработке и внедрению новых омиксных технологий в клиническую практику. Примерами подобных программ являются: Приказ Минздрава России от 01.02.2019 № 42 (ред. от 24.08.2020) «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины», «Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины в Российской Федерации до 2025 года» и приоритетное направление научно-технологического развития до 2035 года — «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» в Российской Федерации, «The Precision Medicine Initiative» в Соединенных Штатах Америки, «The 100000 Genomes Project» в Великобритании, «National Strategy for Personalized Medicine» в Дании, «The Medea (Medicina Personalizada Aplicada, Applied Personalised Medicine)» в Испании, «Horizon 2020» в целом по Евросоюзу и многие другие [1–6]. Одной из наиболее динамично развивающихся омиксных технологий персонализированной медицины является геномика и, в частности, фармакогеномика, изучающая роль генетических особенностей пациента в нарушении ответа на лекарственный препарат [7]. При этом, несмотря на значительные успехи в области геномных технологий, снижение стоимости секвенирования и тестирования методом полимеразной цепной реакции, разработку национальных программ развития персонализированной медицины, оценка фармакогенетических биомаркеров для индивидуализации лечения до сих пор не получила широкого внедрения в клиническую практику. Помимо регуляторных, административных и финансовых барьеров, которые ранее были хорошо описаны [8], причинами подобного «провала» между передовыми научными достижениями в области фармакогенетики и реальной клинической практикой является отсутствие выстроенной системы: открытие нового биомаркера – разработка тест-системы – лабораторная и клиническая валидация – разработка рекомендаций по применению – клиническое использование; то есть так называемой «фабрики биомаркеров». Под «фабрикой био-

маркеров» в данном случае понимается разделение процесса изучения фармакогенетических биомаркеров на модули, где каждый участник или группа участников консорциума отвечает за определенный этап. В то же время все этапы тесно связаны и являются частью одного непрерывного процесса.

РОЛЬ ОБЪЕДИНЕНИЯ АКАДЕМИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ, КЛИНИК, БИМЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ И ВЛАДЕЛЬЦЕВ БИОБАНКОВ В ВЫСТРАИВАНИИ «ФАБРИК БИОМАРКЕРОВ»

Согласно глоссарию терминов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) Biomarkers, EndpointS and other Tools (BEST), биомаркер — это характеристика, измеряемая в качестве индикатора патологических или нормальных биологических процессов или ответной реакции на воздействие или вмешательство [9]. Среди различных типов биомаркеров, предложенных FDA и Европейским медицинским агентством (EMA), к лекарственным препаратам применимы прежде всего: биомаркеры чувствительности (восприимчивости) или риска, прогностические биомаркеры, биомаркеры мониторинга, фармакодинамические биомаркеры или биомаркеры ответа, биомаркеры безопасности. Разработка биомаркера — системный многостадийный процесс, в котором степень достоверности доказательств, подтверждающих возможность использования биомаркера, увеличивается на пути от исследований в лабораторных условиях к клиническим исследованиям и реальной клинической практике [10]. Схематично процесс разработки и внедрения новых, в том числе фармакогенетических, биомаркеров состоит из следующих этапов:

1. Обоснование необходимости/потребности в биомаркере.
2. Разработка надежной и воспроизводимой методики и тест-систем измерения биомаркера.
3. Валидация биомаркера на тестовых, а затем и на наивных образцах пациентов.
4. Разработка алгоритма/схемы использования биомаркера для персонализации терапии.
5. Проспективная валидация с оценкой чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности.

После подтверждения клинической полезности биомаркера для дальнейшего внедрения в клиническую практику необходима разработка компьютери-



Рис. 1. Структура «Фабрика биомаркеров»

зированных систем поддержки принятия решений (СППР), образовательных программ, проведение фармакоэкономического исследования (рис. 1).

В настоящее время в контексте разработки омиксных биомаркеров и сбора больших данных (big-data) все меньшую ценность как для науки, так и для биомедицинской промышленности представляет разработка и защита патентами отдельных биомаркеров или создание платных отдельных баз данных биомаркеров (например, генетических) без сопутствующей комплексной клинической информации о пациентах. С учетом увеличивающегося количества открытых обезличенных баз данных с огромным массивом омиксных данных о пациентах, важнейшую роль в разработке и внедрении новых фармакогенетических биомаркеров играет создание соответствующей экосистемы вокруг биомаркеров путем объединения в консорциумы академических и научных центров, биомедицинских лабораторий и фармацевтических компаний, компаний сферы IT-разработки и искусственного интеллекта. При этом академические центры со своей инфраструктурой (геномные лаборатории, коллекции образцов и базы клинических данных), клиническими центрами и образовательными компетенциями все чаще становятся важнейшим составным элементом в процессе разработки и внедрения омиксных биомаркеров [11]. В то же время ограничения финансирования, отсутствие возможности быстрого масштабирования инфраструктуры при появлении новых технологических возможностей, отсутствие строгих регуляторных требований и расширенных возможностей продвижения тест-систем у академических центров — эффективно компенсируют биомедицинские лаборатории и фармацевтические компании в составе консорциума.

Подобные объединения научно-исследовательских групп могут формироваться вокруг конкрет-

ной проблемы или нозологии. Примером может служить многоцентровая исследовательская инициатива United Europeans по развитию фармакогеномики при лечении рассеянного склероза (UEPNA*MS), представляющая собой объединение 11 исследовательских групп из 5 стран (Испания, Германия, Франция, Нидерланды, Россия), для изучения биомаркеров эффективности терапии рассеянного склероза [12]. Европейским союзом было выделено финансирование UEPNA*MS в размере 2,3 млн евро в рамках 7-й рамочной программы поддержки и поощрения исследований в Европейском исследовательском пространстве. Координатором UEPNA*MS выступил Университет Страны Басков, Испания.

Предпосылками к формированию UEPNA*MS послужили данные за 2007 год о 380 000 человек, страдающих рассеянным склерозом, среди 466 млн человек, проживающих в 28 европейских странах. При этом общие затраты на пациентов с рассеянным склерозом в Европе, по данным на 2005 год, составили 12,5 млрд евро, из которых 20 % (2,5 млрд евро) приходилось на стоимость лекарственных препаратов [13]. Поскольку лечение рассеянного склероза как препаратами первой линии (препараты интерферона бета и глатирамера ацетат), так и препаратом второй линии натализумбом эффективно лишь у части пациентов, возникает необходимость выявлять предикторы ответа на терапию. В том числе такая необходимость обусловлена значительным экономическим и социальным бременем данного заболевания для Европы, поражающего преимущественно молодых людей в возрасте 20–40 лет.

В команду UEPNA*MS были включены эксперты в области молекулярной биологии, неврологии, иммунологии, биоинформатики и компьютерного моделирования для изучения фармакогенетических биомаркеров эффективности препаратов интерферона бета и глатирамера ацетата в лечении рассеян-

ного склероза, а также для поиска новых биомаркеров или мишеней для терапевтического воздействия при рассеянном склерозе.

Основными направлениями работы междисциплинарной сети экспертов в области фармакогеномики применительно к рассеянному склерозу UERHA*MS были следующие:

- разработка клинических критериев и набор биоматериала; базы: клиники, в том числе при университетах, взаимодействующие между собой;
- исследования в области генетики, транскриптомики, протеомики, клеточной биологии; базы: научно-исследовательские институты и университеты, а также биотехнологическая компания-разработчик диагностических генетических тестов, иммунологических тестов для мониторинга биологических препаратов и др.;
- статистическое моделирование и разработка системных подходов; базы: клиника, где имеются возможности анализа ответа на иммунотерапию, университет (транскриптомные прогностические маркеры терапии рассеянного склероза) и научно-исследовательский институт (статистический анализ взаимосвязи генов в фармакогенетике препаратов, применяемых при рассеянном склерозе);
- экспериментальные модели и клинические исследования; базы: научно-исследовательские институты и университеты.

Первостепенной задачей UERHA*MS, наряду с научным аспектом, стало обучение молодых исследователей в новой наддисциплинарной области, которая включает в себя геномику, транскриптомику, протеомику, «клиническую науку» и «системную» биологию. Отмечается, что обучение по программе UERHA*MS будет способствовать взаимодействию и взаимному обмену между фундаментальными и клиническими, трансляционными исследованиями, между академической средой и индустрией, а также между лабораториями отдельных европейских стран. В конечном итоге обучающиеся получают навыки, способствующие изменениям в области персонализированной терапии рассеянного склероза.

В перспективе объединение в рамках UERHA*MS ляжет в основу междисциплинарной сети экспертов в области фармакогеномики применительно к рассеянному склерозу, что позволит участникам легче взаимодействовать для обмена знаниями и идеями. Эксперты отмечают, что несмотря на то, что большинство участников UERHA*MS уже имели опыт взаимодействия между собой, их сотрудничество ранее происходило спонтанно, поскольку не было систематизировано в единую сеть. Данный консорциум, как планируется, объединит внутри себя

коллекцию биоматериала необходимой мощности, инфраструктуру, ноу-хау и опытных ученых с необходимым набором компетенций. Аналогичные примеры представлены и в других областях: пульмонологии — «Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes» (U-BIOPRED) [14], онкологии — «Oncology Research Information Exchange Network» (ORIEN) [15] и другие.

Примеры создания подобных консорциумов все чаще стали встречаться и в Российской Федерации — консорциум «Генетика сердечно-сосудистых заболеваний» [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом многокомпонентности и сложности процесса разработки омиксных биомаркеров, в том числе фармакогеномных, необходимости создания крупных репозиториях образцов с сопутствующей базой клинических данных, потребности в гибкой и масштабируемой инфраструктуре, лабораторных, клинических, образовательных и IT-компетенциях, в настоящее время наиболее эффективной моделью изучения и выведения на рынок новых биомаркеров может стать создание экосистемы — «фабрики биомаркеров», позволяющей ускорить и систематизировать путь от разработки нового фармакогеномного биомаркера до его внедрения в клиническую практику.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Order of the Ministry of Health of Russia dated 01.02.2019 No. 42 (revised from 24.08.2020) "On approval of the departmental program" Development of fundamental, translational and personalized medicine". https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/042/771/original/Приказ_№_42_ВЦП.pdf?1549880974 (12 September 2021). In Russian [Приказ Минздрава России от 01.02.2019 г. № 42 (ред. от 24.08.2020) «Об утверждении ведомственной целевой программы "Развитие фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины"» https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/042/771/original/Приказ_№_42_ВЦП.pdf?1549880974 (12.09.2021)].
2. Decree of the Government of Russia dated May 21, 2013 No. 426 "On the federal target program" Research and development in priority areas of development of the scientific and technological complex of Russia for 2014-

2021". <https://fcpir.ru/business/priority-nauchno-tehnologicheskogo-razvitiya/> (12 September 2021). In Russian [Постановление Правительства России от 21 мая 2013 г. № 426 «О федеральной целевой программе «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2021 годы». <https://fcpir.ru/business/priority-nauchno-tehnologicheskogo-razvitiya/> (12.09.2021)].

3. The precision medicine initiative. <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine> (13 September 2021).

4. The 100,000 Genomes Project. <https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project> (13 September 2021).

5. Health research and innovation of European Commission. Personalised medicine. https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/personalised-medicine_en (13 September 2021).

6. The project Clinical Implementation of Personalized Medicine in Health Services (Personalized Medicine Applied-MedeA). <https://www.proyectedmedea.es/en/home/> (13 September 2021).

7. Sychev DA. Applied pharmacogenetics. Tver: Izdatel'stvo Triada, 2021. p. 496. In Russian [Прикладная фармакогенетика: монография / под ред. Д. А. Сычева. М. Тверь: Издательство «Триада», 2021. с. 496].

8. Whitcomb DC. Barriers and research priorities for implementing precision medicine. *Pancreas*. 2019;48(10):1246-1249. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001415.

9. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> (14 September 2021).

10. Davis KD, Aghaepour N, Ahn AH, et al. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(7):381-400. DOI: 10.1038/s41582-020-0362-2.

11. Silva PJ, Schaibley VM, Ramos KS. Academic medical centers as innovation ecosystems to address population — omics challenges in precision medicine. *J Transl Med*. 2018;16(1):28. DOI: 10.1186/s12967-018-1401-2.

12. Vandenbroeck K, Comabella M, Tolosa E, et al. United Europeans for development of pharmacogenomics in multiple sclerosis network. *Pharmacogenomics*. 2009;10(5):885-894. DOI: 10.2217/pgs.09.33.

13. Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K, et al. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Mult Scler*. 2007;13(8):1054-1064. DOI: 10.1177/1352458507077941.

14. Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes Project (U-BIOPRED). <https://europeanlung.org/en/projects-and-campaigns/past-projects/u-biopred> (14 September 2021).

15. Craig BM, Han G, Munkin MK, et al. Simulating the contribution of a biospecimen and clinical data repository in a phase II clinical trial: a value of information analysis. *Statistical methods in medical research*. 2016;25(4):1303-1312. DOI:10.1177/0962280213480282.

16. Consortium "Genetics of Cardiovascular Diseases". <https://cardiogenetics.ru> (14 September 2021). In Russian [Консорциум «Генетика сердечно-сосудистых заболеваний». <https://cardiogenetics.ru> (14.09.2021)].

Информация об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, профессор РАН, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Мирзаев Карин Бадавиевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, заведующий НИЛ геномных предикторов нежелательных лекарственных реакций НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, заведующий отделом персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.б.н., заведующий отделом молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Гришина Елена Анатольевна, д.б.н., доцент, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.