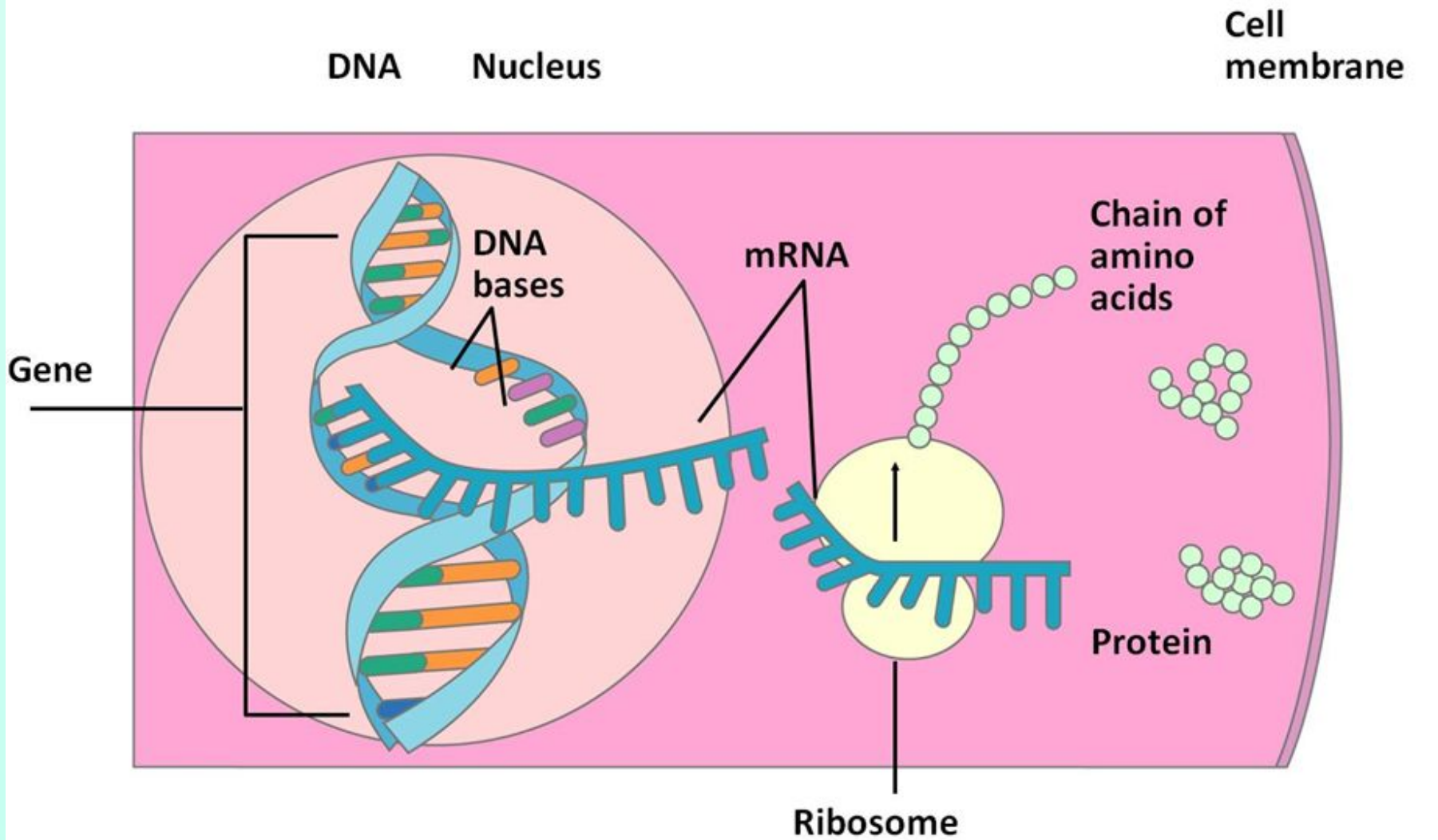
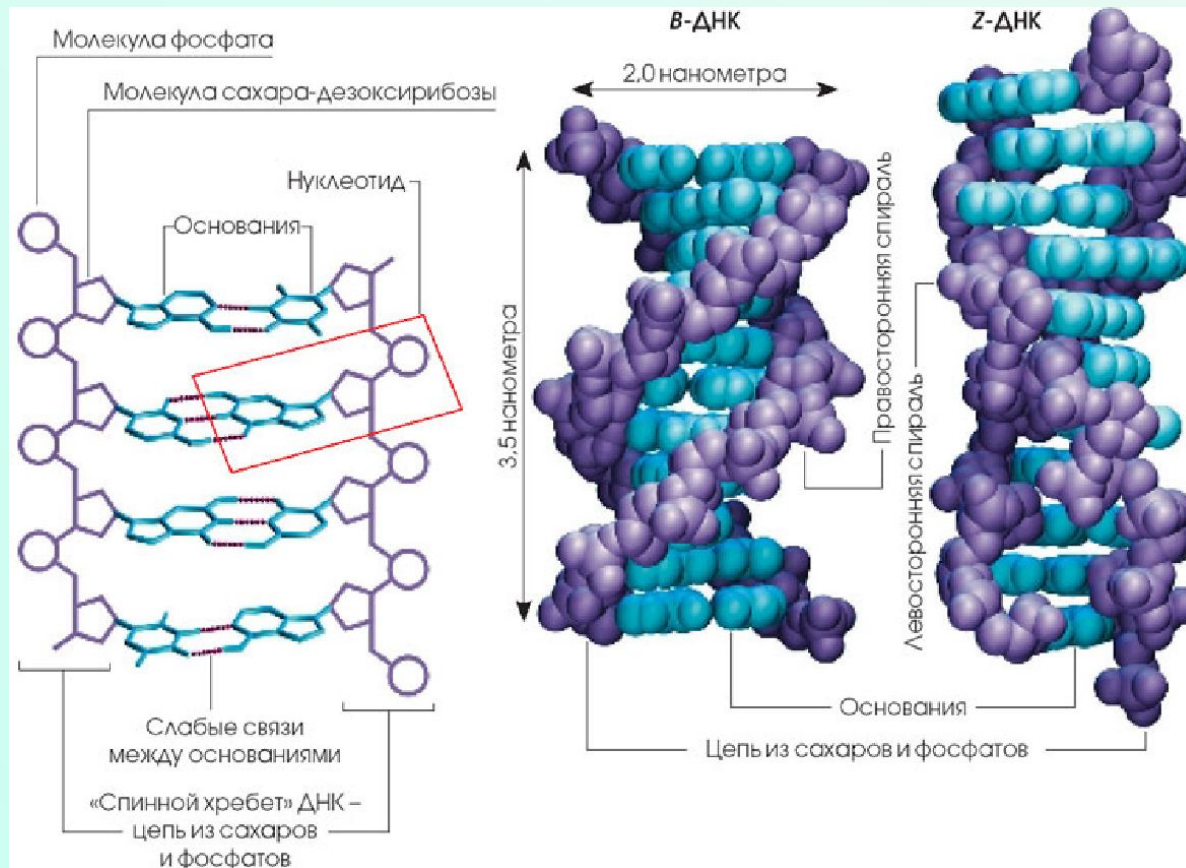


Современные генетические технологии в медицине

Абрамов Александр Андреевич



Наследственный материал - ДНК



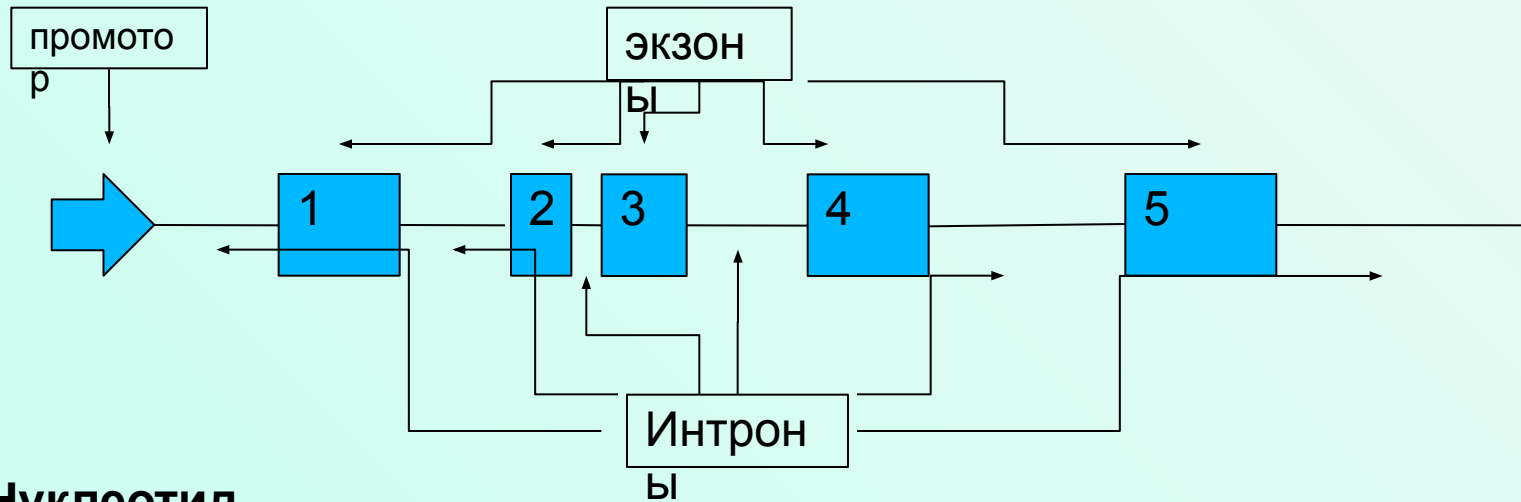
Наследственный материал: ДНК.

Локализация наследственного материала: хромосомы, митохондрии.

Составляющая единица ДНК: нуклеотид.

Строение нуклеотида: основание, сахар, фосфат

Структура гена



Нуклеотид

Ы

А – аденин

Г – гуанин

Ц – цитозин

Т – тимин

ДНК из
2-х цепей

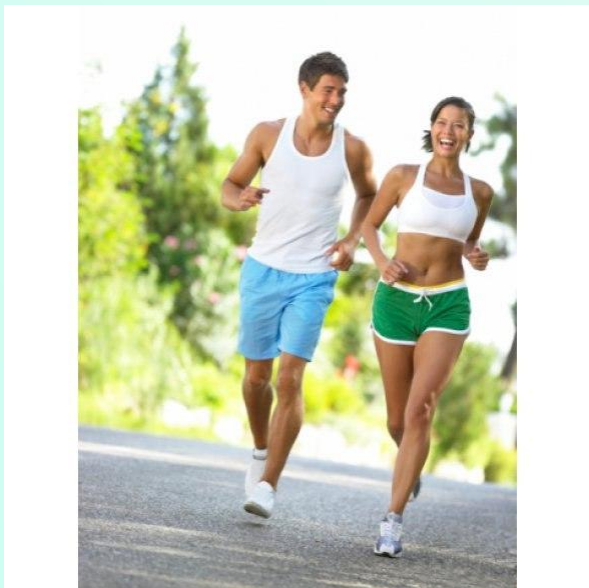
А-Т

Г-Ц

Кодон – 3 нуклеотида,
кодирующие
аминокислоту

АТЦ_ЦЦГ_ТТА_ЦАГ_ТГТ_
ЦЦЦ

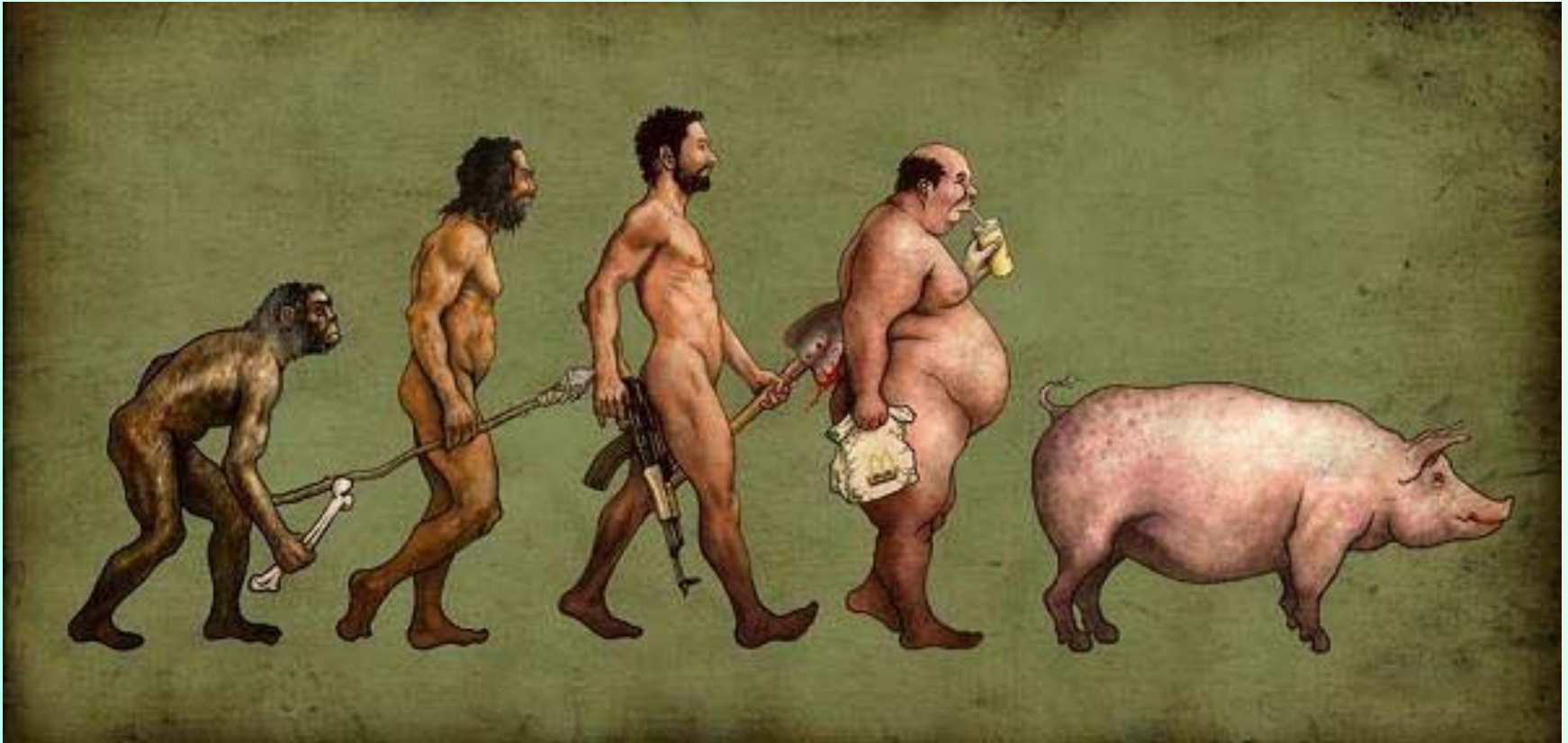
То, как мы живем, передается нашим детям



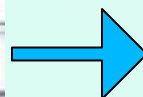
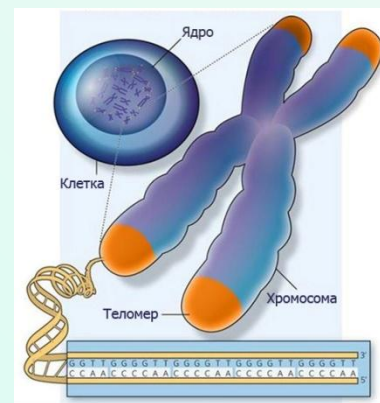
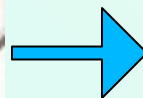
не только вербально ни и за счет молекулярно-генетических механизмов

Биологическое регулирование

1. Природа выбирает оптимальные пути для развития жизни, однако они не персональные и не осознаны, а построены на рефлексах и инстинктах
2. Для выживания человека в условиях дефицита питания – заложены механизмы запасания впрок
3. Заложенные в нас животные механизмы вынуждают искать менее пригодную более доступную пищу в ущерб здоровью индивидуума, ради выживания вида



Спорт омолаживает и продлевает жизнь



- В 2012 году ученые обнаружили новый гормон – иризин. Он вырабатывается при физической нагрузке, и стимулирует жировые клетки сжигать энергию.
- В 2014 году группа ученых под руководством Джеймса Брауна доказала существование прямой связи между уровнем иризина в крови и биологическим маркером старения клеток – длиной теломер, концевых участков ДНК.
- Митохондрии необходимы для репарации ДНК, а занятия спортом увеличивает их количество в клетках

Изменения наследственного материала

Мутации могут возникать как в соматических, так и половых клетках.

Различают геномные, хромосомные aberrации (мутации) и генные мутации.

- Геномные мутации - изменение количества наследственного материала (анеуплоидии, полиплоидии).
- Хромосомные aberrации - изменение структуры хромосом: делеция (отрыв части хромосомы), инверсия (поворот части хромосомы на 180°), транслокации (перемещение части одной хромосомы на другую) и др.
- Генные мутации - изменение структуры ДНК в пределах одного гена.

Типы генных мутаций

- Однонуклеотидные
- Делеции/инсерции, вариации числа копий генов
- Вариации числа функциональных повторов
- Эпигенетические нарушения
- Инверсии и транслокации

Метода исследования генетических нарушений

- Цитогенетические
- Молекулярно-генетические
- Биохимические

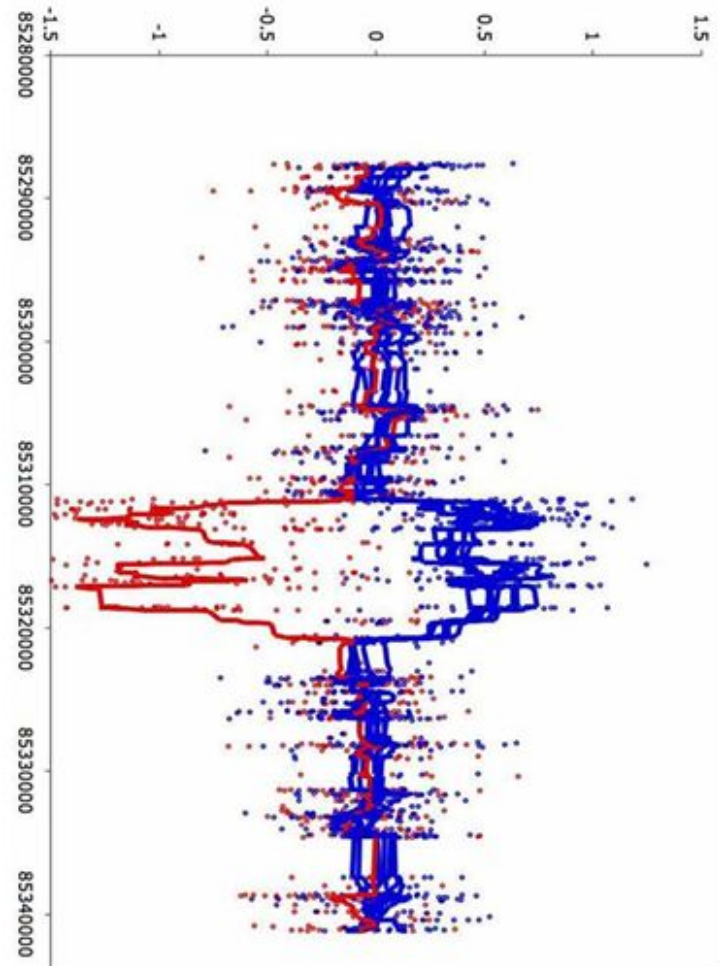
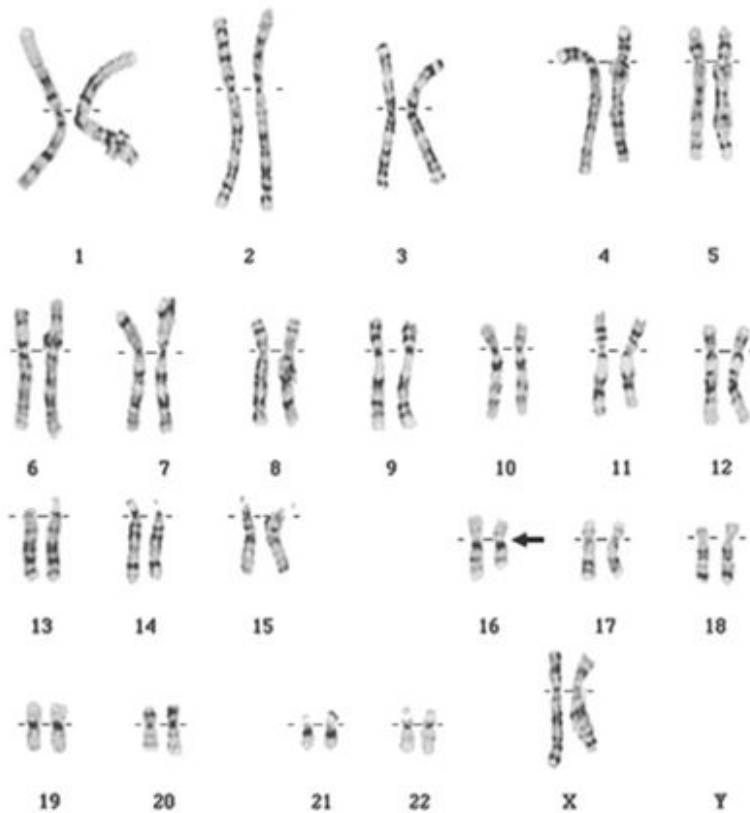
Кариотипирование

Кариотипирование – цитогенетический метод позволяющий выявить отклонения в структуре и числе хромосом, которые могут стать причиной бесплодия, наследственной болезни и рождения ребенка с врожденным пороком развития (ВПР).

Кариотипирование применяется для:

1. изучения кариотипа пациентов;
2. исследования хромосом плода – пренатальное кариотипирование;
3. биологической дозиметрии;
4. онкологии.

Кариотип и CGH («молекулярный кариотип»)



Наиболее часто диагностируемые методом классического кариотипирования хромосомные aberrации

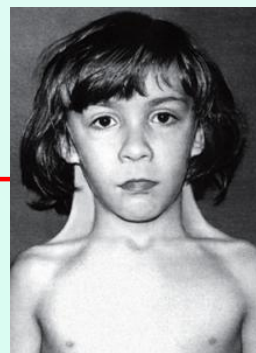
- 21-трисомия (синдром Дауна) — 1:700;
- ХХХ (трисомия Х) — 1:1000 (девочки);
- ХУУ (синдром дубль-У) — 1:1000 (мальчики);
- ХХУ (синдром Клайнфельтера) — 1:1400 (мальчики);
- ХО (синдром Шерешевского — Тернера) — 1:3300 (девочки);
- 46.5p (синдром «кошачьего крика») — 1:4000;
- 18-трисомия (синдром Эдвардса) — 1:6800;
- 13-трисомия (синдром Патау) — 1:7600.

Наиболее часто диагностируемые методом классического кариотипирования хромосомные aberrации

- 21-трисомия (синдром Дауна) — 1:700;



- XO (синдром Шерешевского — Тернера) — 1:3300 (девочки);



- 46.5p (синдром «кошачьего крика») — 1:4000;



- 18-трисомия (синдром Эдвардс) — 1:6800;



- 13-трисомия (синдром Патау) — 1:7600.

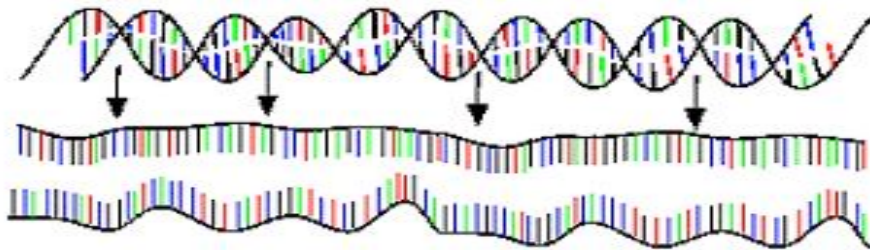


Молекулярно-генетические

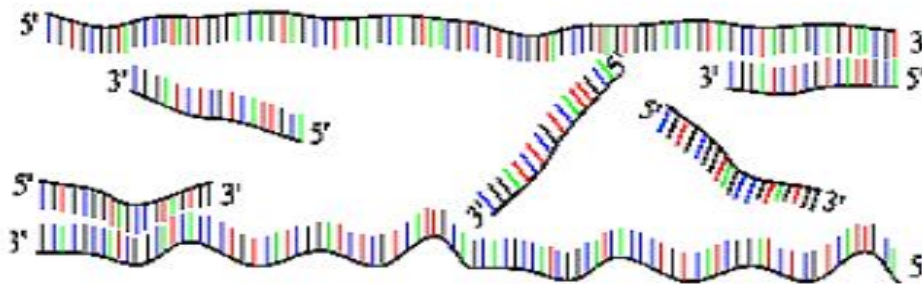
методы

- определение крупных перестроек методами блот-гибридизации и использованием ДНК-зондов
- выявление крупных и мелких делеций с помощью ПЦР и гель-электрофореза
- выявление мутаций в сайтах узнавания рестриктазами с помощью ПЦР-ПДРФ
- аллель-специфическая гибридизация (амплификация) с использованием олигонуклеотидов, комплиментарных нормальной и мутантной последовательности ДНК
- детекция конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК (SSCP)
- гетеродуплексный анализ
- секвенирование гена или его фрагмента

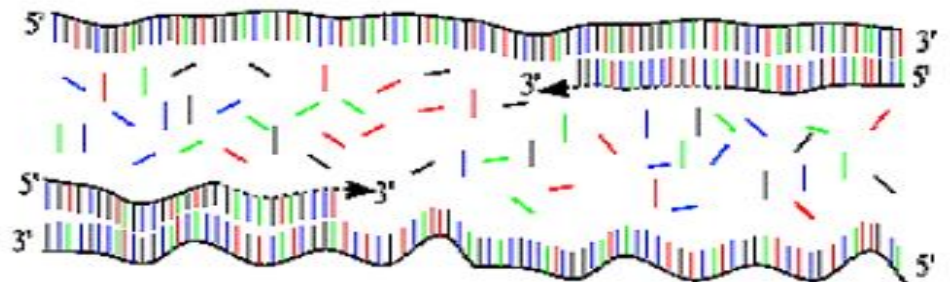
Полимеразная цепная реакция



Этап 1: Денатурация

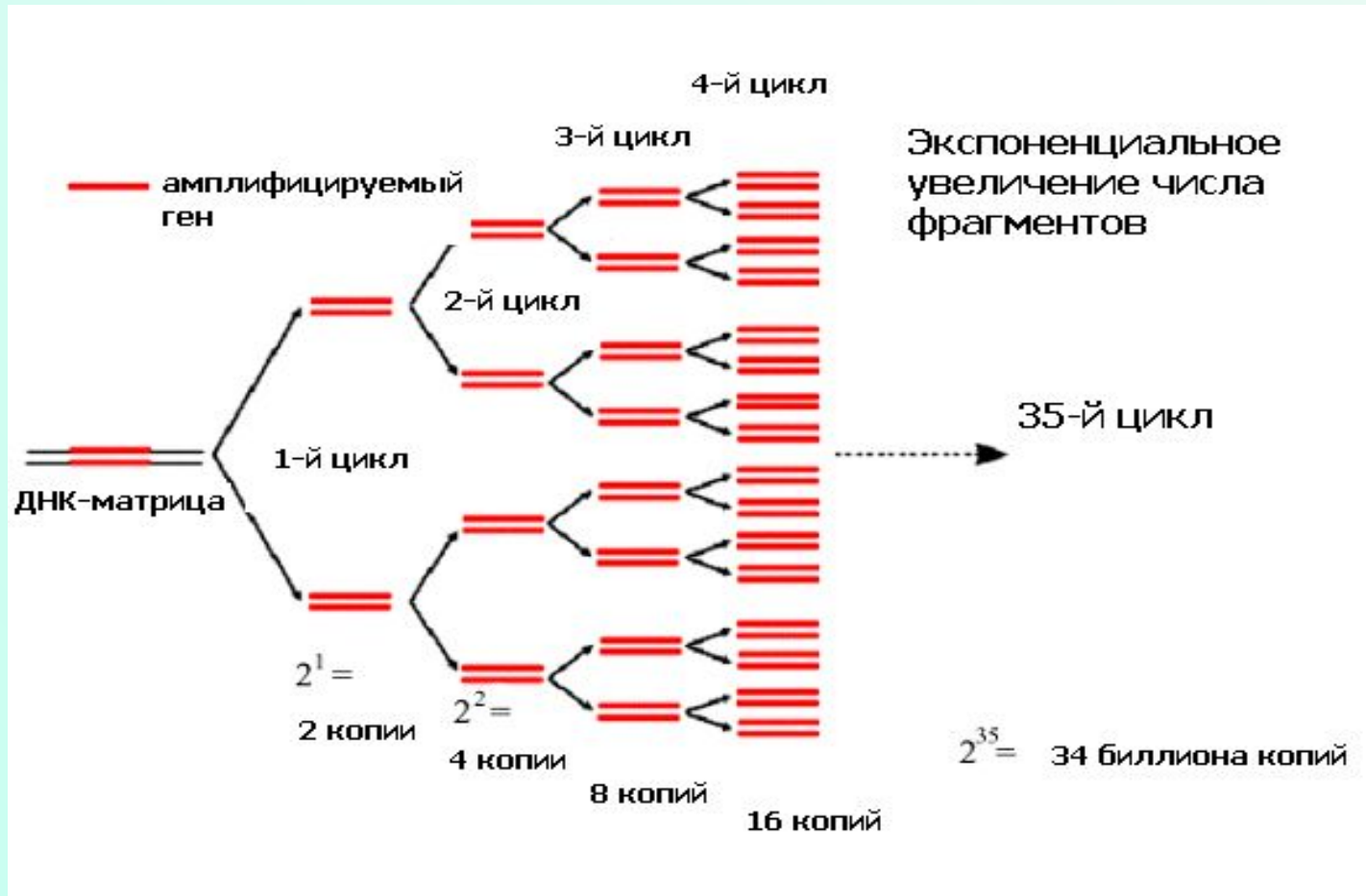


Этап 2: Отжиг праймеров



Этап 3: Синтез цепи ДНК

Полимеразная цепная реакция



Для постановки ПЦР в реальном времени необходим специальный амплификатор, отличительной особенностью которого является возможность детектировать флуоресценцию



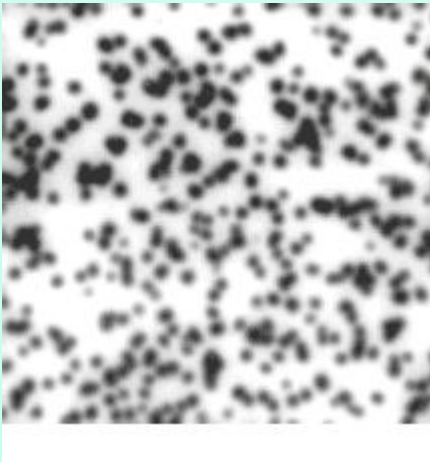
Полногеномное секвенирование (NGS – Next Generation Sequencing)



Полногеномный секвенатор второго поколения Illumina GAIIx .
Позволяет получать до 100 миллионов 100-нуклеотидных фрагментов ДНК за один запуск (10 млрд нуклеотидов).

Применение

- Секвенирование de novo
- Ресеквенирование геномов (секвенирование с использованием данных референтного генома)
- Секвенирование и анализ транскриптома (прокариоты и эукариоты)
- Секвенирование малых РНК
- Секвенирование и анализ метагенома
- Определение ДНК- и РНК-белковых взаимодействий (ChIP)
- Направленное секвенирование специфических участков (например, кодирующих экзонов)



Анализ:

- картины метилирования ДНК
- участков связывания ДНК с белками, в том числе, с модифицированными гистонами
- ампликонов (например 16S rDNA)
- наборов целевых последовательностей (pools of tagged fosmids / BACs)

Дополнительные возможности:

- Мультиплексирование образцов
- Ресеквенирование последовательностей обогащенных регионами интереса (например экзом, хромосомные интервалы и т.д.)

Биохимические методы диагностики наследственных болезней обмена веществ (НБО)

К наследственным болезням обмена веществ (НБО) относится обширная группа моногенно наследующихся заболеваний (более 700 нозологических единиц), обусловленных мутациями генов, под контролем которых осуществляется синтез белков, которые выполняют различные функции в организме – ферментного катализа, структурные, транспортные. При невысокой частоте отдельных нозологических форм НБО, их суммарная частота довольно высока и составляет примерно 1:3000. Маркерами НБО являются биохимические признаки, поэтому биохимические методы, включающие энзимодиagnostику и количественное определение метаболитов, играют важнейшую роль в диагностике этих заболеваний.

Диагностика НБО включает несколько этапов:

1. Выявление дефектного звена метаболического пути посредством анализа (количественного, полуколичественного или качественного) соответствующих метаболитов
2. Выявление дисфункции белка посредством оценки его количества и/или активности
3. Выяснение природы мутаций, т. е. характеристика мутантного аллеля на уровне гена

Генетическая диагностика

- Моногенные наследственные заболевания
- Мультифакторные заболевания
- Фармакогенетика
- Онкогенетика

Генетически детерминированные заболевания

Группа болезней	Число
Хромосомные болезни	100
Моногенные болезни	6000
Мультифакториальные болезни	500

Муковисцидоз (кистозный фиброз / CF)

Аутосомно-рецессивное наследственное заболевание с распространенным поражением эндокринных желез, характеризующаяся кистозным перерождением поджелудочной железы, желёз кишечника и дыхательных путей из-за закупорки их выводных протоков вязки секретом.

Изменения белка (трансмембранного регулятора, CFTR), обеспечивающего функцию хлоридного канала приводит к нарушению транспорта хлоридов и воды в эпителиальных клетках. Избыточное выделение хлоридов. Дегидратация секрета. Закупорка вязким секретом выводных протоков желёз. Развитие воспалительного процесса с присоединением вторичной инфекции.

Задержка умственного и физического развития. Средняя продолжительность жизни – 30 лет. Лечение - антибиотикотерапия, лаваж бронхолегочной системы, систематическое применение пищеварительных ферментов.

Частота. МД ~ 1:2000 – 1:4000 новорожденных

Молекулярная генетика. Ген трансмембранного регулятора хлоридного канала (CFTR) на хр. 7 q31-q32. 250 000 п.н. 27 экзонов 1480 ак. Известно более 300 мутаций, из них более 200 с патологическим эффектом (миссенс, делеции, нонсенс, сдвиг рамки, нарушения сплайсинга). До 70% всех случаев – делеция 3 п.н. в кодоне 508 - Δ F-508, приводящая к делеции фенилаланина в белке.

Гены предрасположенности

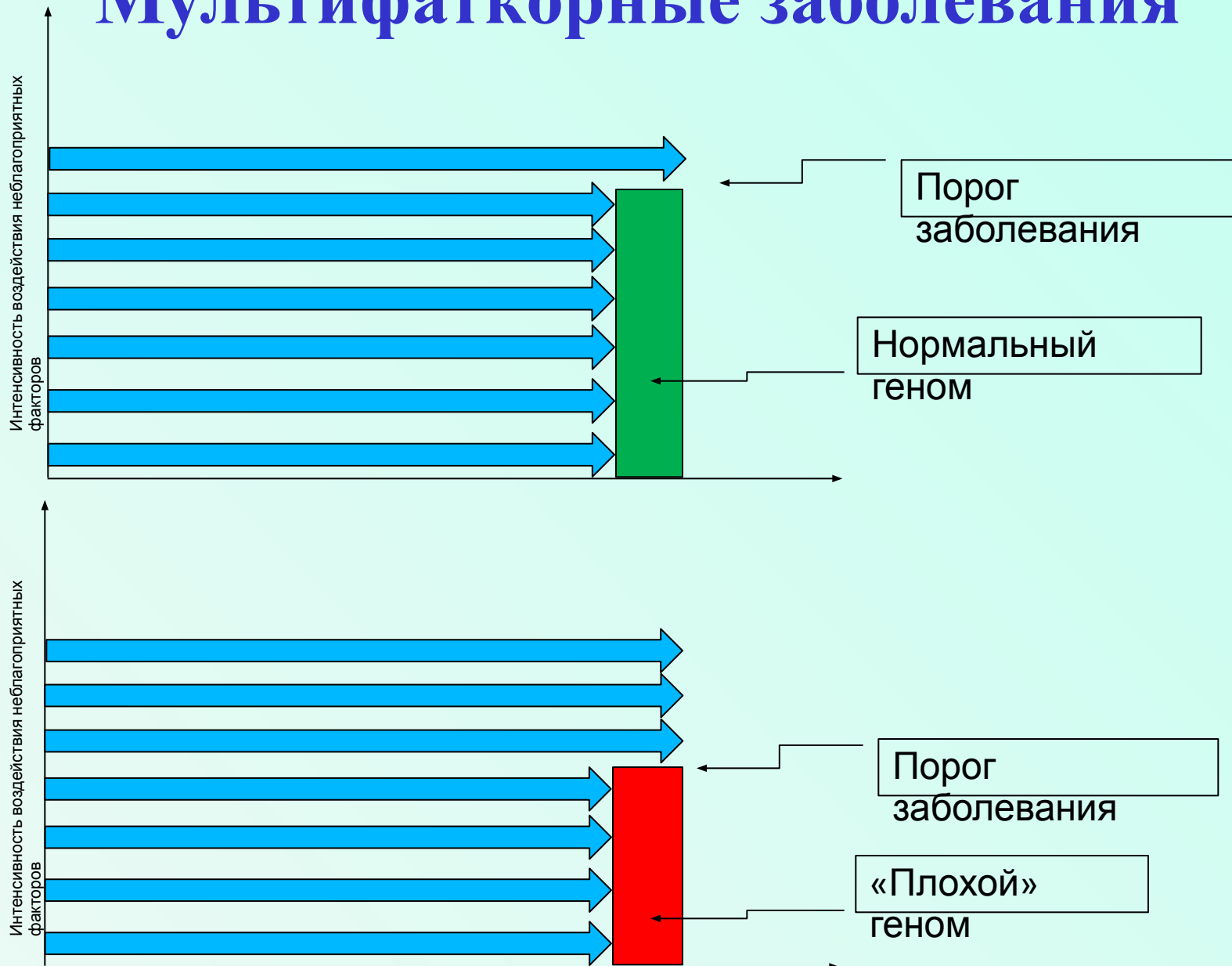
Многие болезни имеют генетическую предрасположенность.

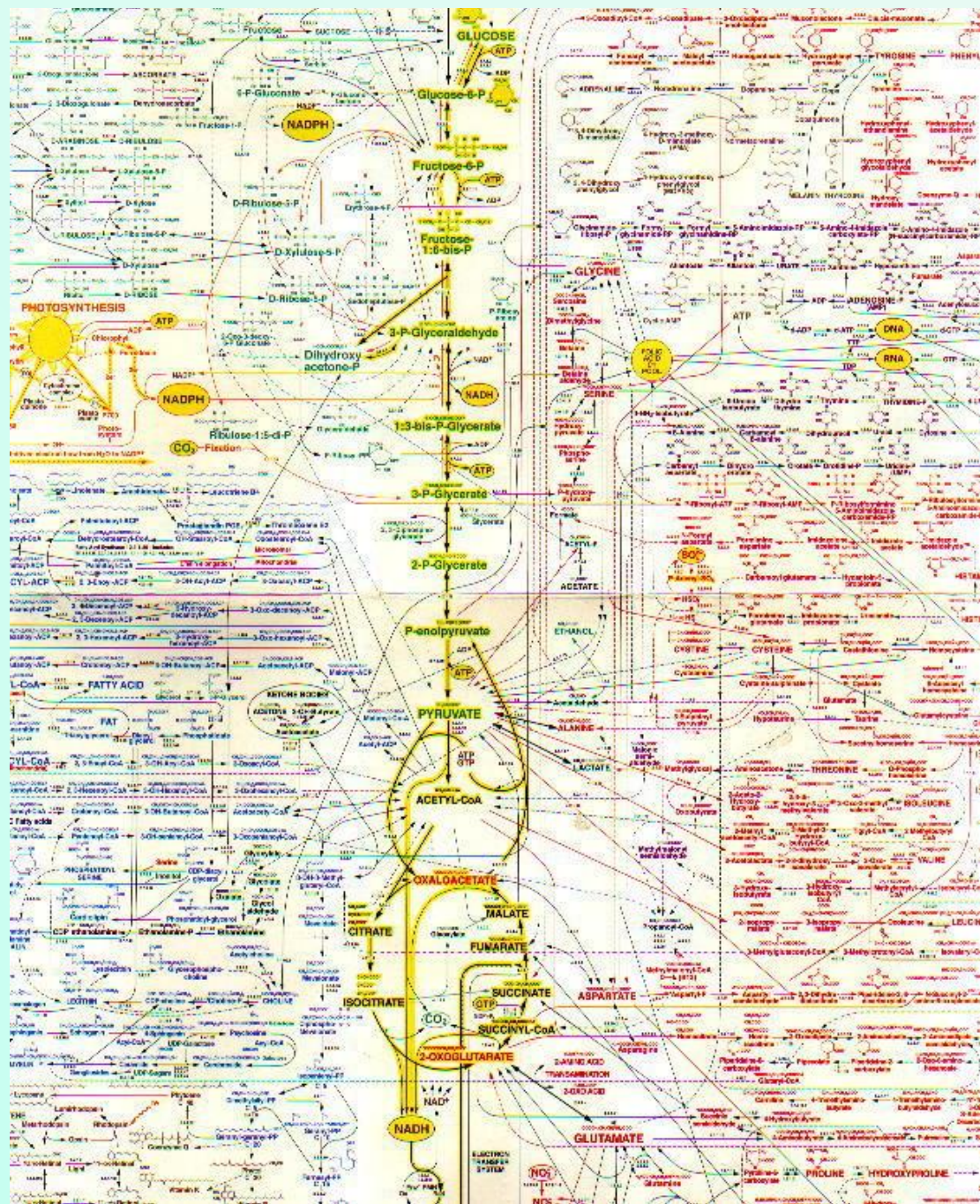
Существует множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), не приводящих зачастую к изменению функций кодируемых белков, но при этом имеющих четкие ассоциации с заболеваниями.

На данный момент такие исследования продолжают проводиться, так как для утверждения об ассоциации полиморфизма с конкретным заболеванием и оценки степени этой ассоциации (она обычно выражается в степени увеличения риска развития данного заболевания и рассчитывается исходя из того как часто встречается данный полиморфизм у больных по сравнению со здоровыми – например наличие «плохого» варианта полиморфизма гена кодирующего фактор роста TGF β увеличивает вероятность развития рака молочной железы примерно на 7% при наличии 1 копии и на 17% в случаях, когда «плохие» обе копии гена).

Достоверность данных об ассоциации в значительной степени зависит от объема исследуемой выборки. Кроме того важно, чтоб результаты конкретного исследования были подтверждены другой работой. При этом существует еще и определенная роль популяционных вариаций и скажем исследования проведенные на азиатской группе обследуемых не всегда и не в полной мере соответствуют данным полученным у европеоидной популяции.

Мультифакторные заболевания





Расщелины губы и неба (1:1000)



Гены предрасположенности к развитию РГН

(Astanand Jugessur, Min Shi, Håkon Kristian Gjessing et al., 2009)

MDR1 - ген множественной лекарственной резистентности - точки C1236T и C3435T

MTHFR - ген метилентетрагидрофолатредуктазы – точка C677T

IRF6 - ген интерферон-регулирующего фактора 6 - точка rs2013162 и 274 кодон

ADH1C - ген алкогольдегидрогиназы - точки rs698, rs1693482 и rs2241894

WNT - ген белка сигнального пути Wnt - точки rs752107, rs1533767, rs1745420 и rs70602

CYP1A1 - ген арилуглеводородкарбоксилазы, кодирующий фермент участвующий в метаболизме веществ, содержащихся в табачном дыме - точка rs4646421

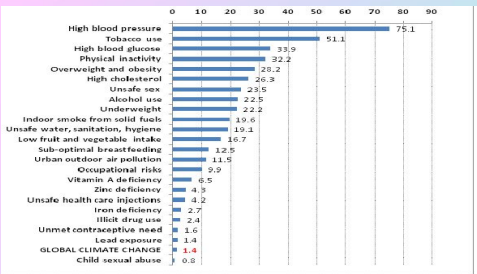
NAT2A - ген ариламин-N-ацетилтрансферазы. Этот фермент катализирует ацетилирование ароматических и гетероциклических аминов и относится к ферментам II фазы биотрансформации ксенобиотиков.- точка rs1799930

Инфаркт миокарда

Ген/Локус ¹	Однонуклеотидный полиморфизм ¹	Ваш генотип ²	Соотношение шансов ³	Ассоциированная аллель ²	Частота в популяции ⁴	Подтвержденный маркер ⁵	PMID ⁶
CXCL12	rs1746048	Т/Ц	1.17	Ц	85%	подтверждено	19198609
Intergenic_1p13	rs646776	Т/Т	1.42	Т	75%	подтверждено	19198609
Intergenic_21q22	rs9982601	Ц/Ц	1.00	Т	21%	подтверждено	19198609
Intergenic_9p21	rs10757278	А/Г	1.28	Г	50%	подтверждено	17478679
MIA3	rs17465637	Ц/Ц	1.30	Ц	27%	подтверждено	19198609
PCSK9	rs11206510	Т/Т	1.32	Т	84%	подтверждено	19198609
PHACTR1	rs12526453	Г/Ц	1.12	Ц	63%	подтверждено	19198609
SH2B3	rs3184504	Т/Ц	1.13	Т	44%	подтверждено	19198610
WDR12	rs6725887	Т/Ц	1.17	Ц	16%	подтверждено	19198609
OR13G1	rs1151640	А/А	1.00	Г	46%	относительно	16175505
PRR4	rs1376251	Т/Ц	1.23	Ц	65%	относительно	16175505

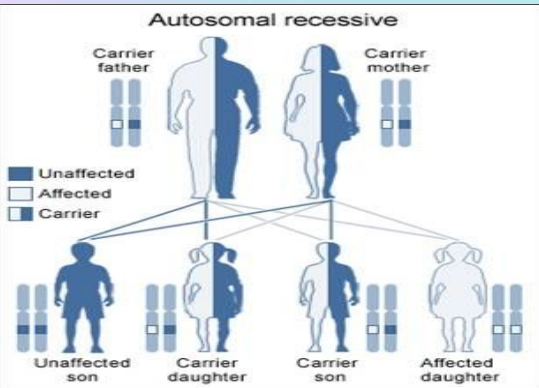
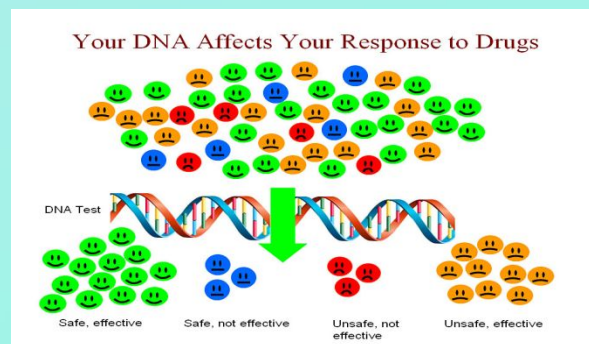
Генетический тест компании 23andme позволяет

Узнать происхождение — к какой популяционной группе вы относитесь, откуда Ваши праОтец и праМать, и как ваши предки расселялись по Земле, а также сколько у вас содержится ДНК неандертальца.



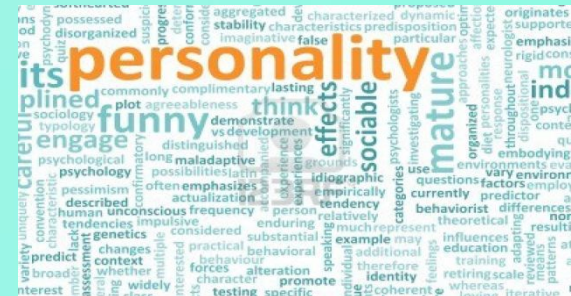
Выявить риск развития более 100 мультифакторных заболеваний (таких как инфаркт миокарда, ожирение, сахарный диабет 1 и 2 типа, онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера, нарушений обмена и.т.д.), а значит предотвратить их развитие за счет своевременной диагностики.

Оценить индивидуальную реакцию на препараты, что позволит подбирать максимально эффективные препараты и избегать препараты, на которые высокий риск развития осложнений (24 препарата).



Провериться на носительство наследственных моногенных заболеваний (52 наиболее часто встречаемых заболевания).

Узнать индивидуальные свойства организма - такие как реакция на алкоголь, вероятность развития зависимостей, невосприимчивость к СПИДУ и еще около 60 индивидуальных качеств, зная которые вы сможете чувствовать себя максимально комфортно, соблюдая простые рекомендации.



Генетический тест MGRC

Генетический скрининг сердечно-сосудистых заболеваний

Ваш первый шаг к полному здоровью

Факторы риска развития атеросклероза

Факторы риска развития атеросклероза	Количество маркеров
1. Семейная гиперхолестеринемия	1
2. Гипертриглицеридемия	1
3. Артериальная гипертензия	7
4. Ожирение	5

Генетические маркеры заболеваний

Генетические маркеры заболеваний	Количество маркеров
1. Инфаркт миокарда	3
2. Ишемическая болезнь сердца	2
3. Внезапная остановка сердца	1
4. Мерцательная аритмия	3
5. Аневризма (головного мозга и аорты)	8
6. Заболевания периферических артерий	2
7. Инсульт	2
8. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочной артерии (ТЭЛА)	5
9. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	7

Побочные реакции на препарат

Побочные реакции на препарат	Количество маркеров
1. Плавикс	6
2. Статины	2
3. Варфарин	6
4. Метопролол (бета-блокаторы)	1
5. Буциндолол (бета-блокаторы)	2

Генетический скрининг метаболических заболеваний

Ваш первый шаг к полному здоровью

Факторы риска развития сахарного диабета

Факторы риска развития сахарного диабета	Количество маркеров
1. Сахарный диабет 1 типа	17
2. Сахарный диабет 2 типа	25
3. Гестационный диабет	2

Факторы риска развития болезней щитовидной железы

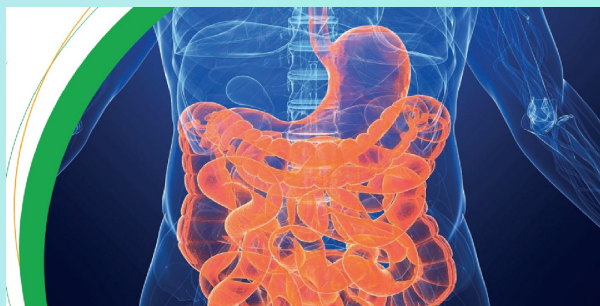
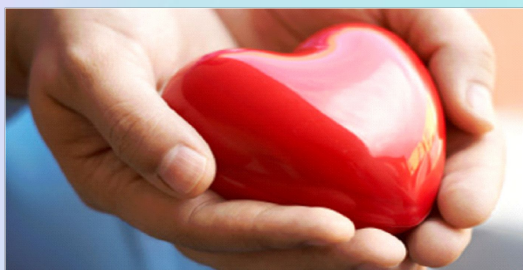
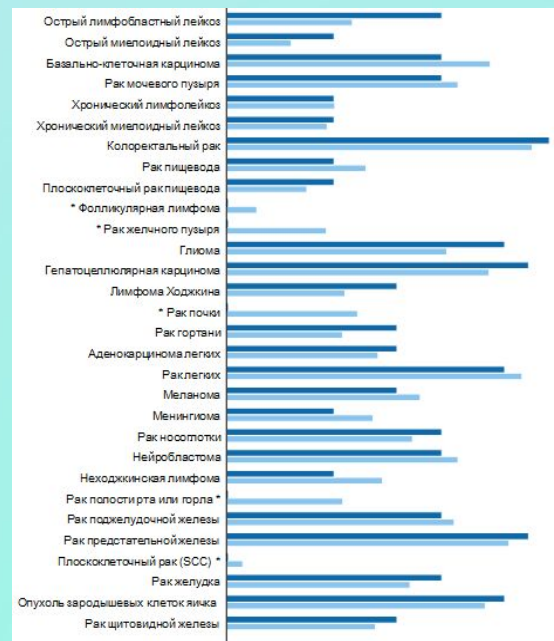
Факторы риска развития болезней щитовидной железы	Количество маркеров
1. Гипотиреоз	1
2. Базедова болезнь	2
3. Хронический тиреоидит	1

Генетические маркеры заболеваний

Генетические маркеры заболеваний	Количество маркеров
1. Подагра	5
2. Желчнокаменная	4
3. Семейная гиперхолестеринемия	1
4. Гипертриглицеридемия	1
5. Дефицит G6PD	2
6. Непереносимость лактозы	1
7. Влияние курения на метаболический синдром	1

Генетический скрининг онкологических заболеваний

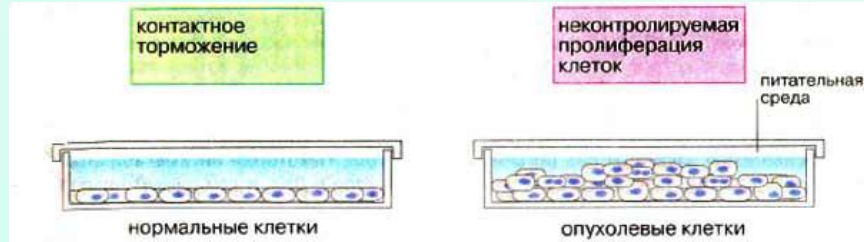
Ваш первый шаг к полному здоровью



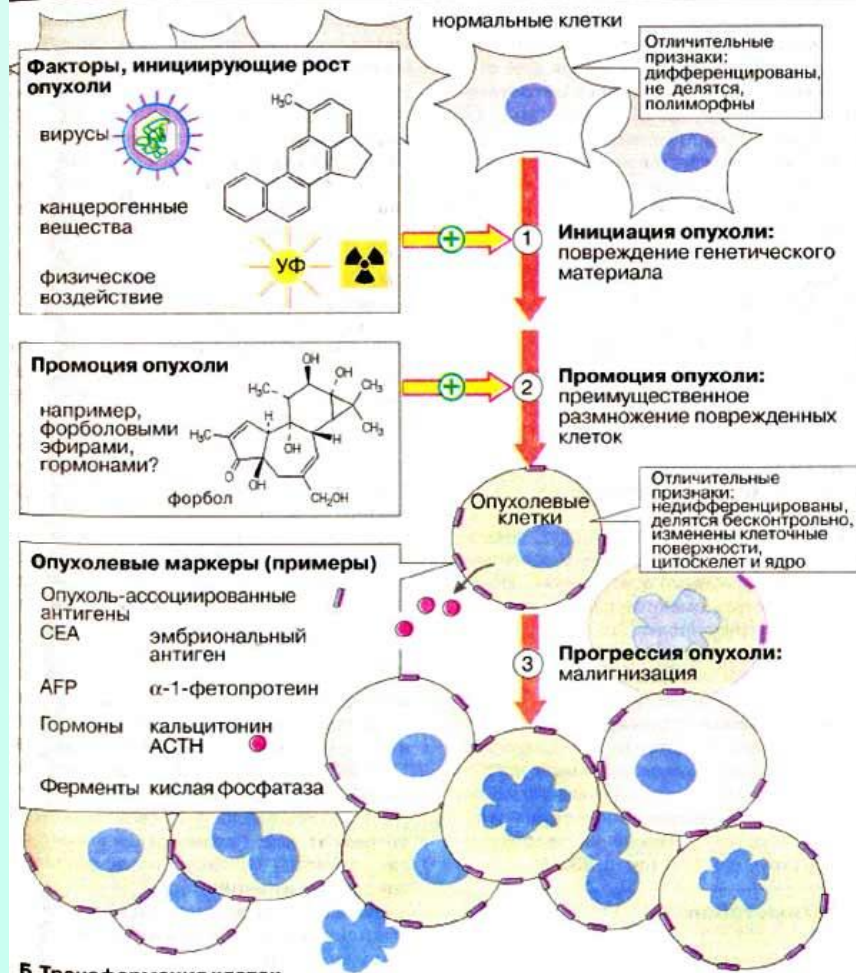
Молекулярно-генетическая диагностика в онкологии

- ❖ Выявление наследственной предрасположенности
- ❖ Ранняя диагностика, мониторинг, оценка эффективности лечения
- ❖ Выбор эффективной химиотерапии, выявление лекарственной непереносимости

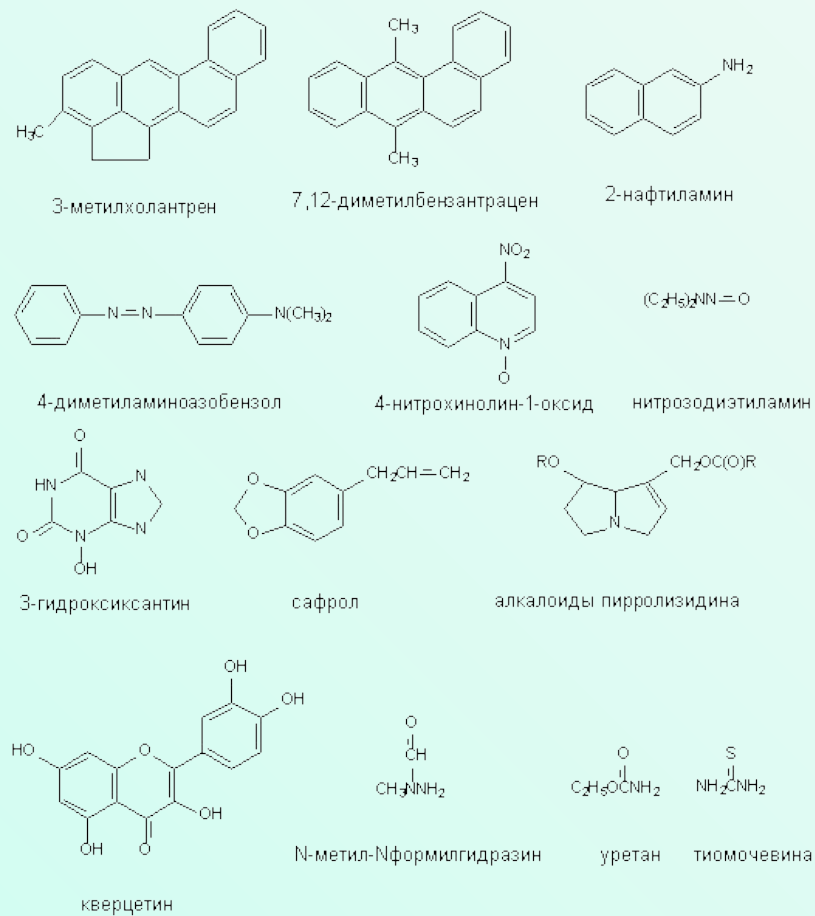
Канцерогенез



А. Особенности деления клеток



Соединение приводящие к повреждению ДНК



Факторы приводящие к повреждению ДНК

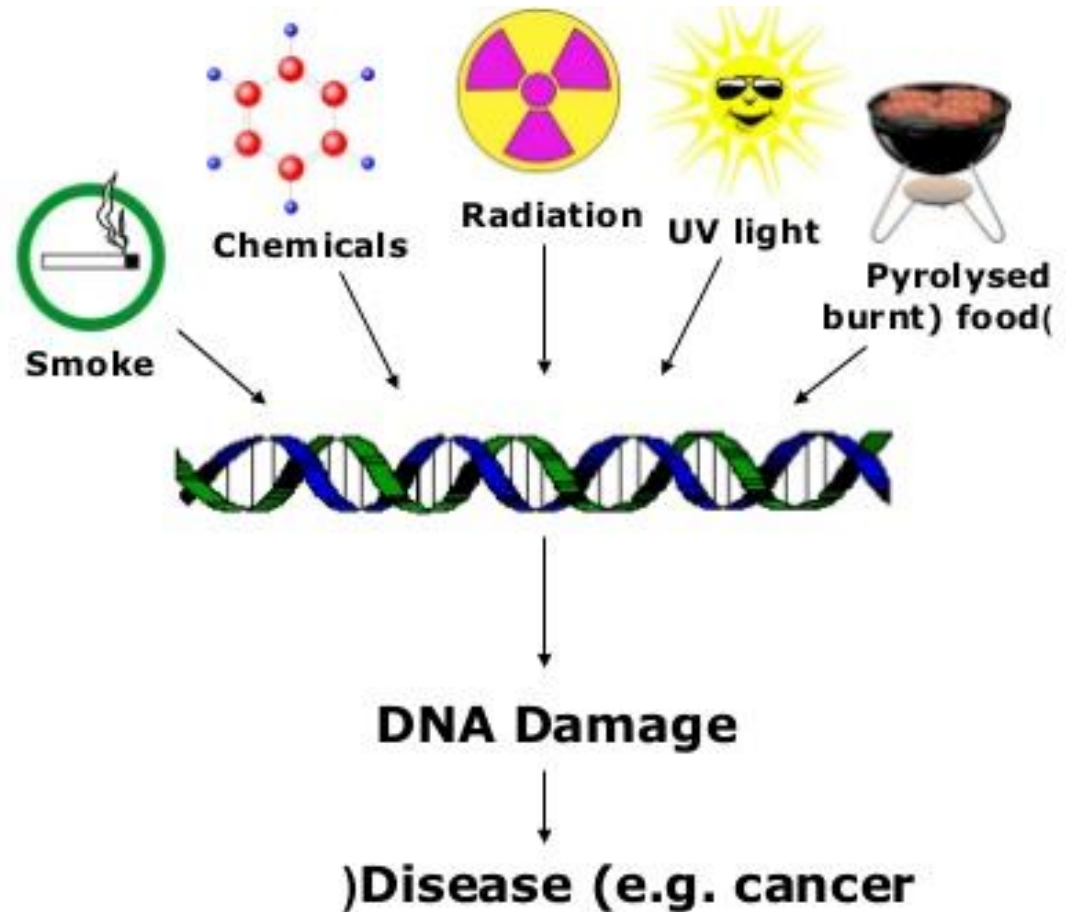


Основная причина мутаций – двухнитевые разрывы ДНК

Assault from
environmental
mutagens

DNA is damaged
approximately 10
000 times per cell
per day.

DNA damage will
lead to disease.

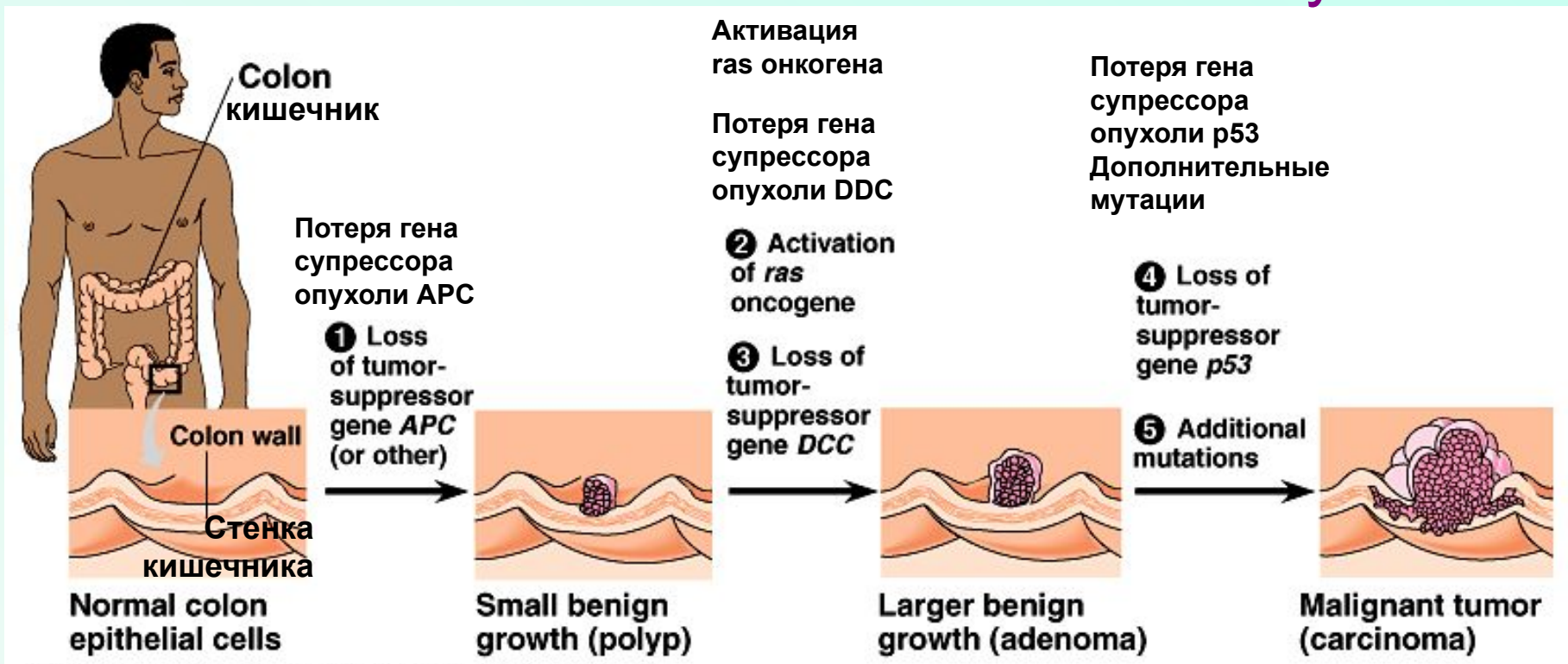


Молекулярные мишени (гены, вовлеченные в процесс канцерогенеза и принимающие участие в дальнейшей опухолевой прогрессии):

- Активация протоонкогенов (Ras (K,H,N), Raf, myc, Akt, neu, c-abl, bcl-2 и т. д.), которые превращаются в онкогены**
- Мутационные изменения в генах-супрессорах опухолевого роста (P53, PTEN, pRb, APC, WT-1 и т. д.)**
- Гены, участвующие в репарации ДНК**

Развитие опухоли

Множественные мутации приводят к раку кишечника
Генетические изменения → изменения опухоли



Нормальные клетки эпителия кишечника

Небольшой доброкачественный рост (полип)

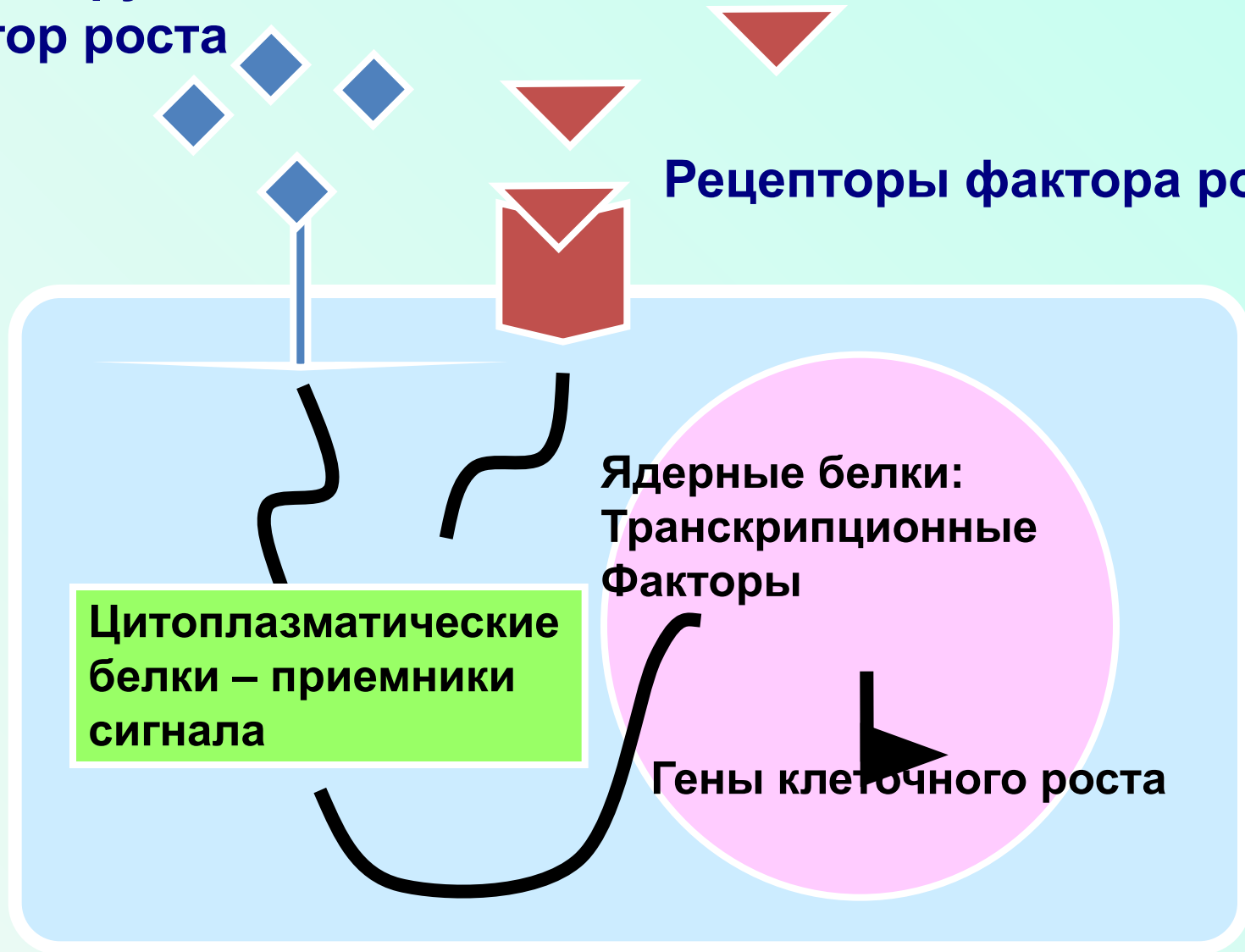
Большая доброкачественная опухоль (аденома)

Злокачественная опухоль (карцинома)

Функции клеточных прото-онкогенов

Секретируемый
фактор роста

Рецепторы фактора роста

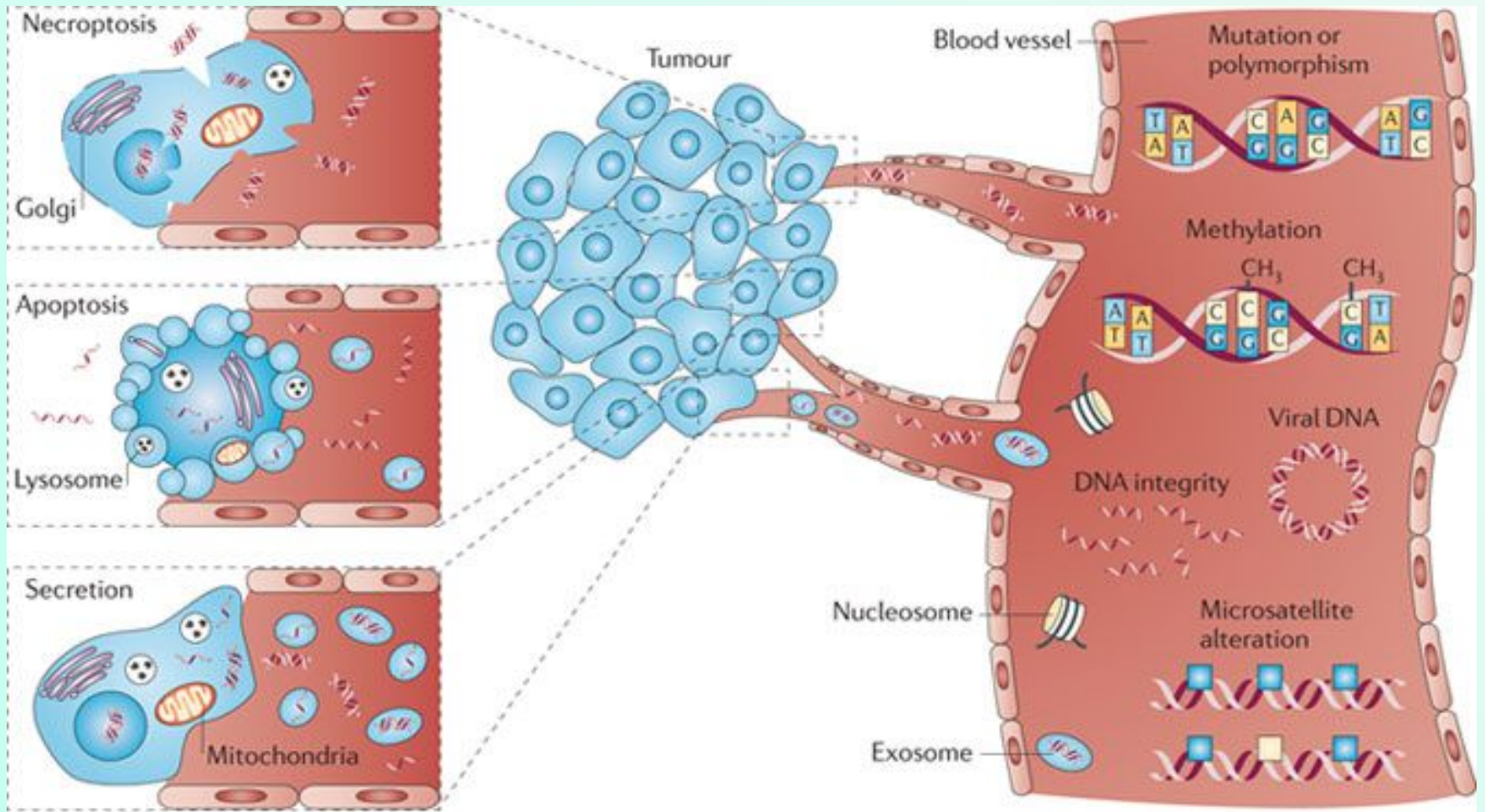


Цитоплазматические
белки – приемники
сигнала

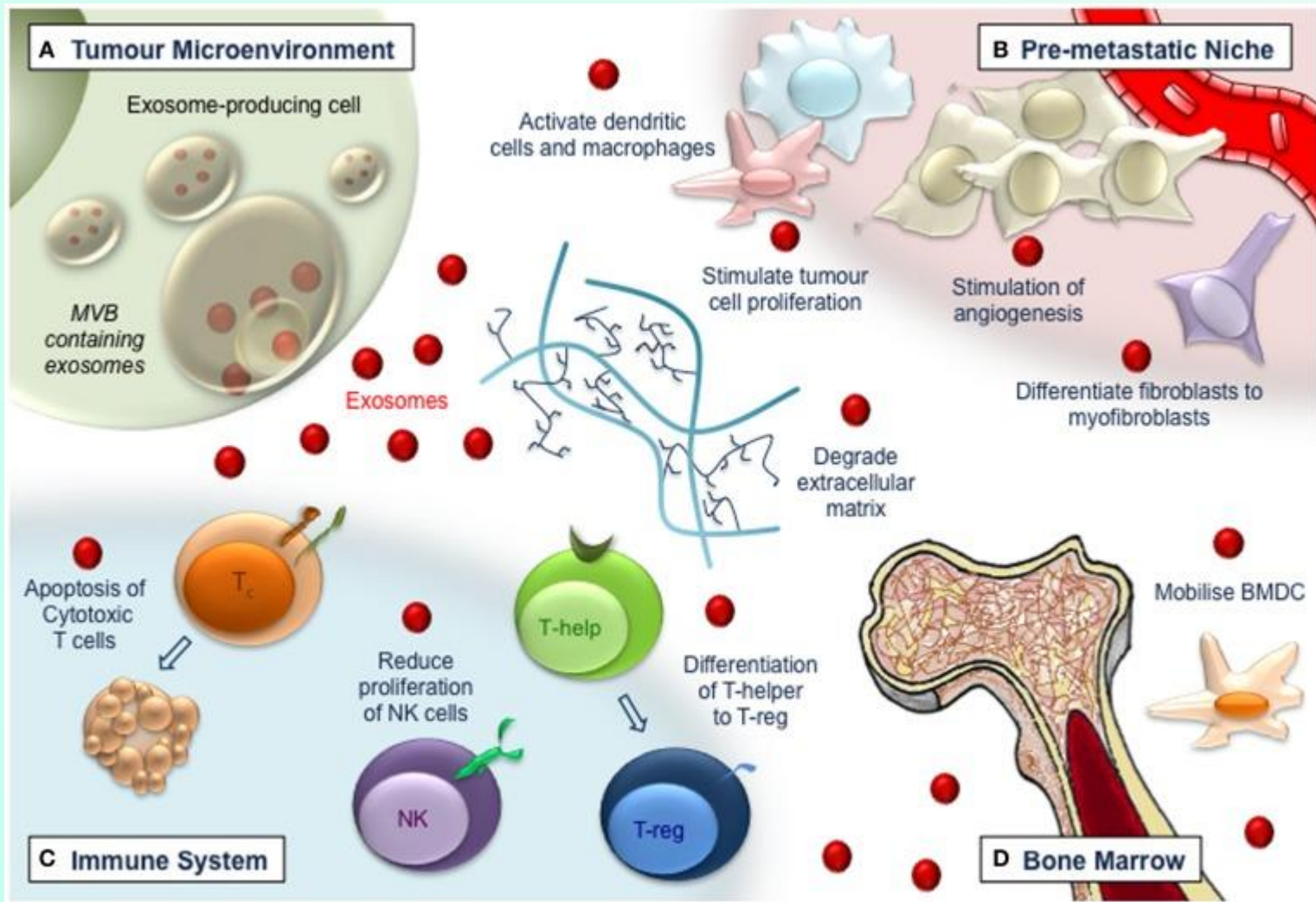
Ядерные белки:
Транскрипционные
Факторы

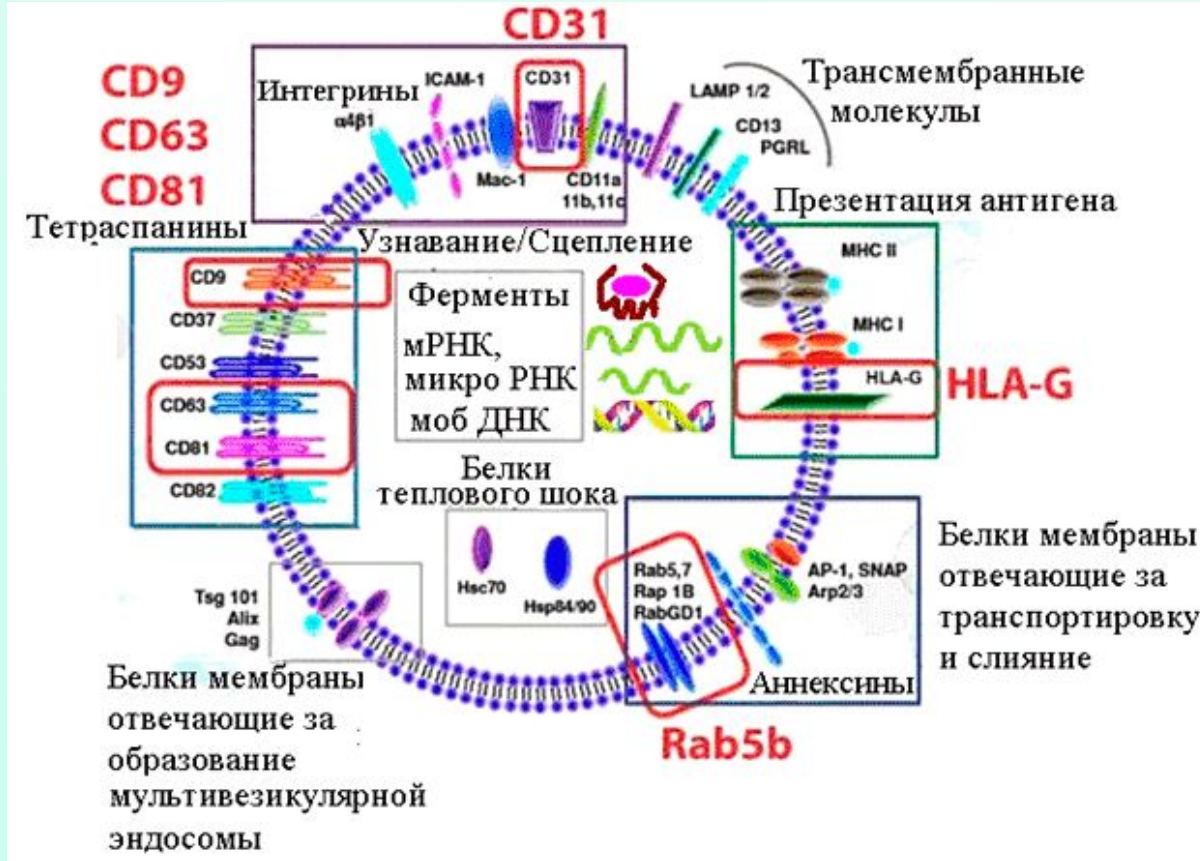
Гены клеточного роста

Ранняя онкодиагностика — исследование циркулирующих нуклеиновых кислот

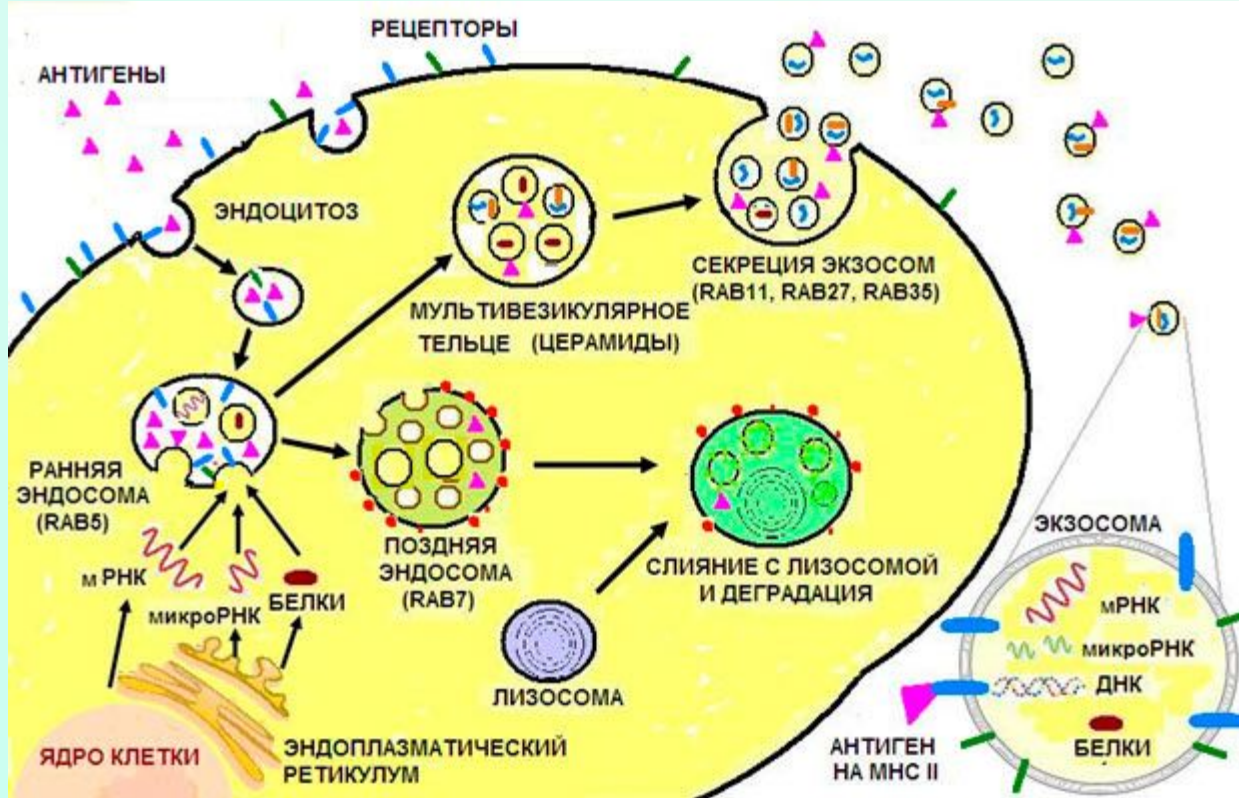


Роль экзосом в канцерогенезе



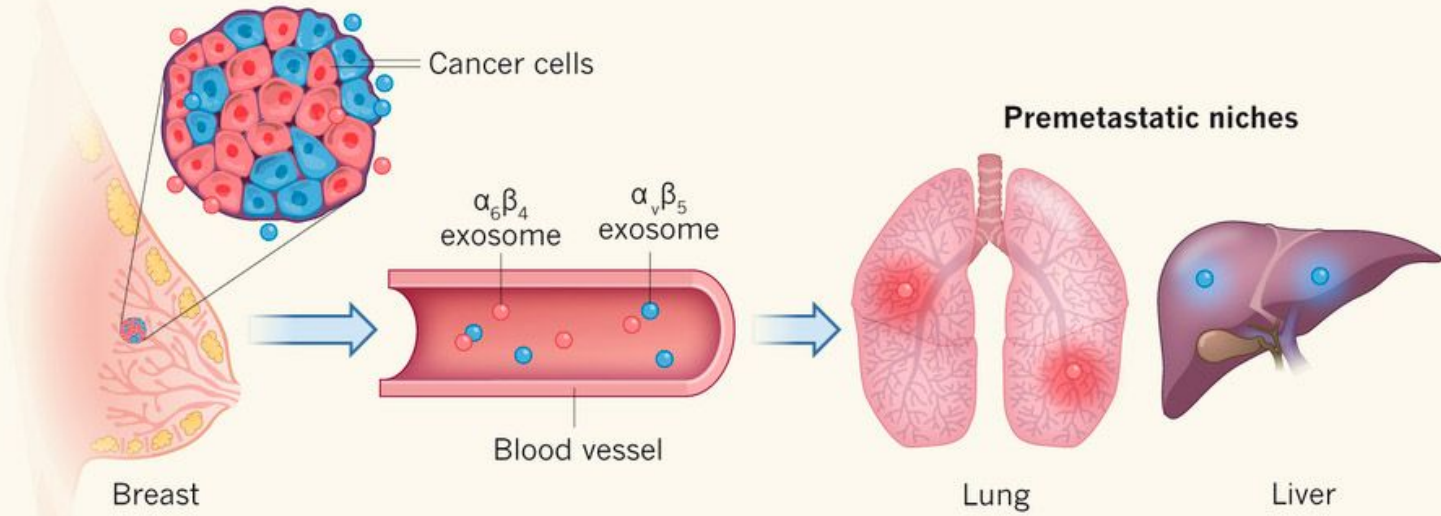


Состав и функции характерных компонентов экзосомы (в реальности экзосомы содержат порядка 4000 различных белков, более 1500 разных микроРНК и мРНК, а также фрагменты ДНК). *Красными рамками* выделены молекулы, используемые для аффинного выделения и идентификации; *зеленой рамкой* — белки гистосовместимости: МНС I и II — антигены I и II класса главного комплекса гистосовместимости; HLA-G — человеческий лейкоцитарный антиген G (отвечает за иммунологическую толерантность плаценты); *фиолетовой рамкой* — белки, отвечающие за узнавание и сцепление с принимающей клеткой; *серыми рамками* — внутреннее содержимое, переносимое экзосомой: ферменты и мышечные белки, белки теплового шока, матричные РНК, микро РНК и т.д.

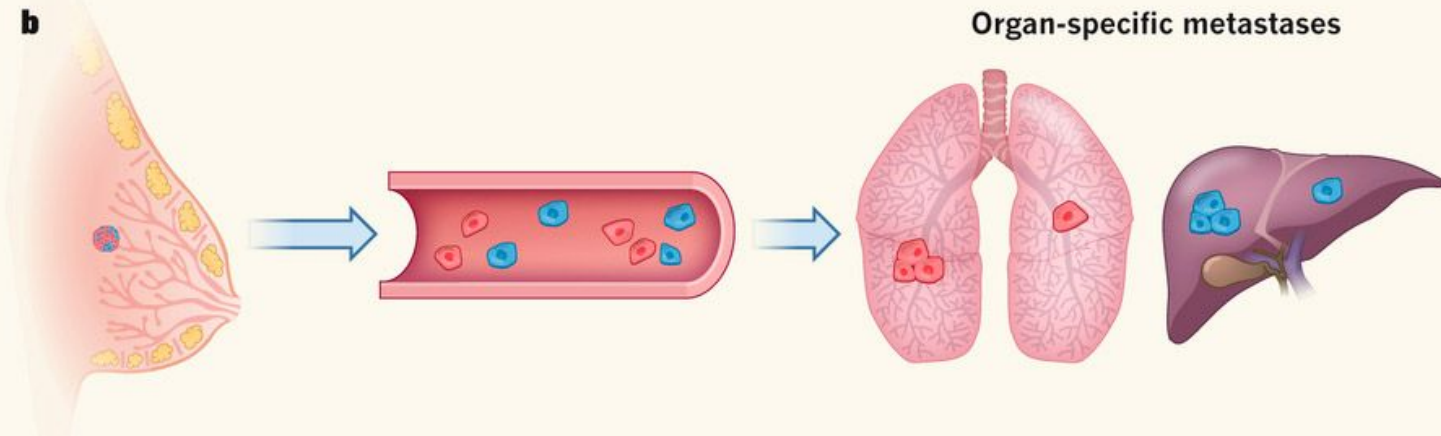


Образование экзосом. Мембрана экзосомы образуется в результате впячивания внутрь мембраны ранней эндосомы. Белки, РНК, ДНК попадают внутрь экзосомы из цитоплазмы клетки, тогда как антигены сперва попадают в эндосому и уже там связываются на наружной поверхности экзосомы с белками главного комплекса гистосовместимости. Рецепторы экзосомы, очевидно, достаются ей «по наследству» от плазматической мембраны клетки. Судьба эндосомы зависит от маркировки её мембраны определёнными липидами: если она помечена лизобисфосфатидиловой кислотой (красные точки), то её содержимое будет уничтожено, а если церамидами — вытолкнуто из клетки наружу. Руководят этими процессами ГФазы семейства Rab, различные члены которого выполняют разные функции: Rab5 руководит образованием эндосомы, Rab7 организует деградацию содержимого мультивезикулярной эндосомы в лизосоме, а Rab11, Rab27 и Rab35 необходимы для секреции экзосом во внеклеточное пространство. Показано, что экзосомы содержат порядка 4000 различных белков, более 1500 разных микроРНК и мРНК, а также ДНК. Внизу справа — «обобщенная» экзосома в увеличенном виде.

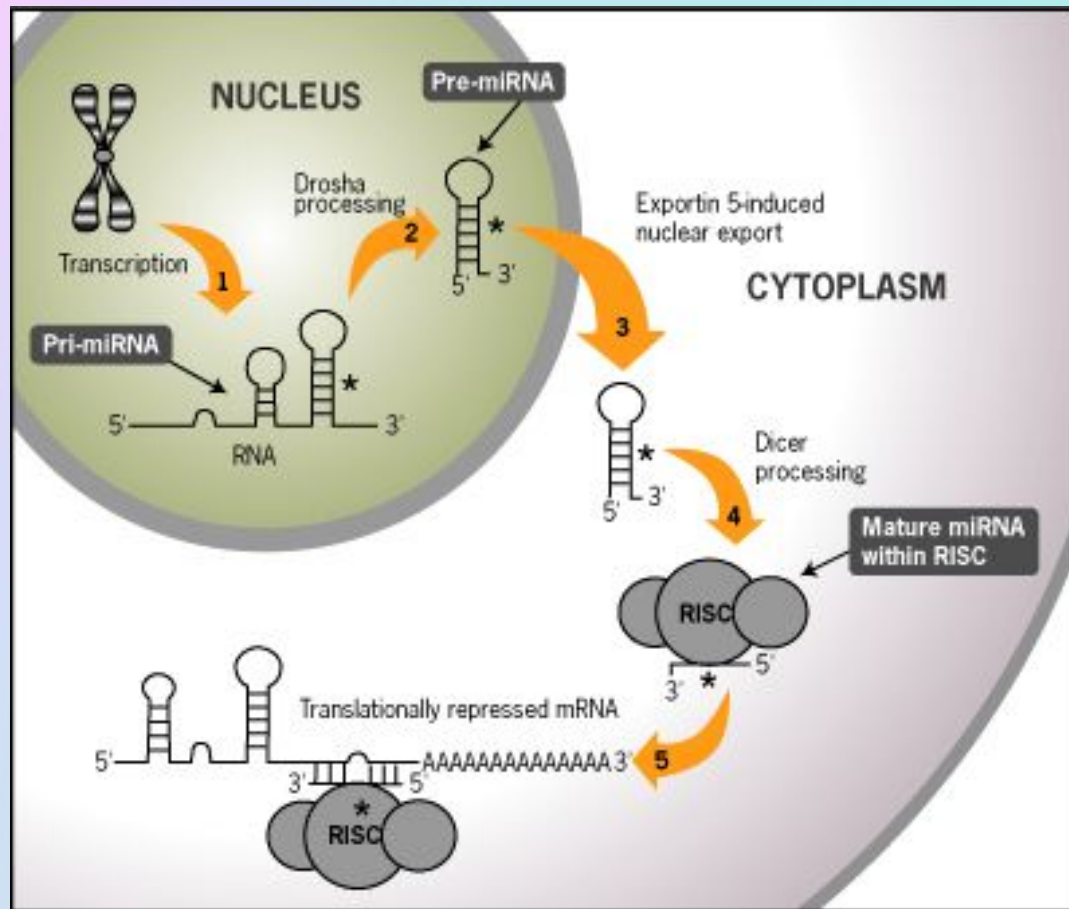
a Primary tumour



b

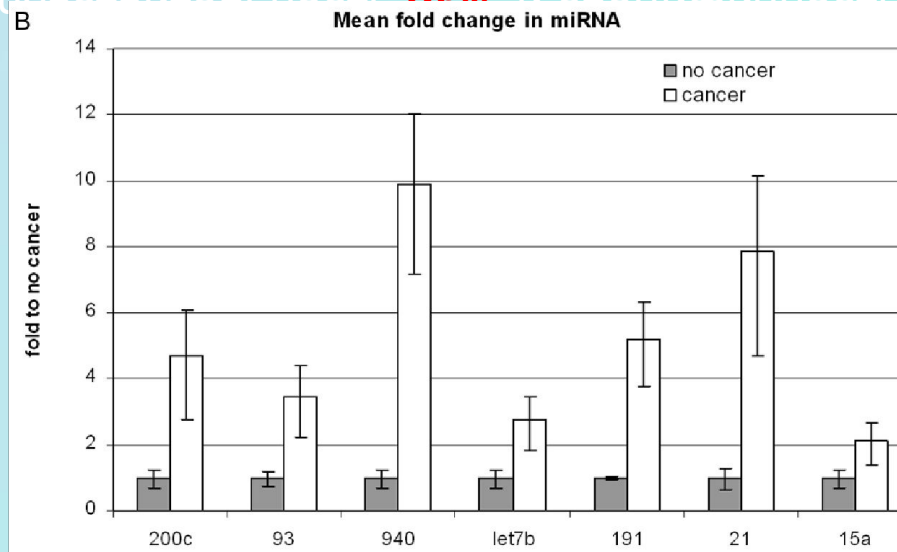


Микро-РНК – регуляторные РНК размером около 20 пар нуклеотидов, определяющие уровень протеинов в клетке



- *микроРНК*
- *кодируются эндогенными генами*
- *предшественники — шпильчатые РНК*
- *одна miРНК действует на множество мишеней*

Анализ экспрессии четырех микроРНК (микроРНК-26а, микроРНК-93, микроРНК-191 и микроРНК-940) в моче дает чувствительность **85%** и специфичность **84%**



Am J Transl Res 2015;7(11):2500-2509
www.ajtr.org/ / ISSN-1943-8141 / AJTR0015857

Original Article
A non-invasive miRNA based assay to detect bladder cancer in cell-free urine

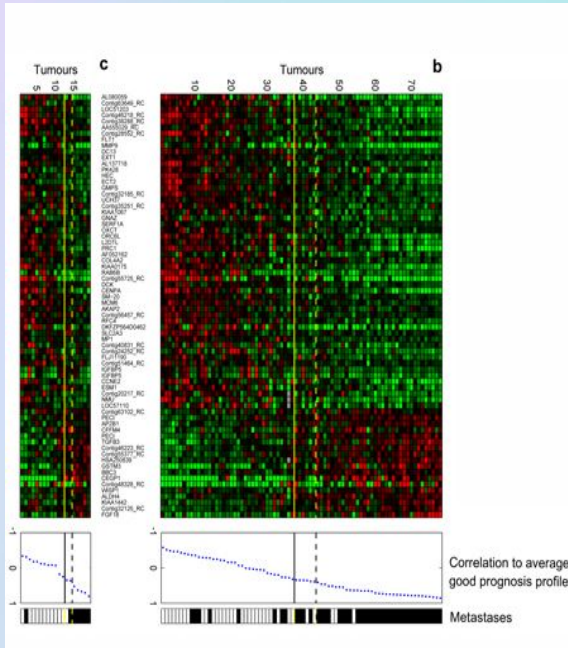
Jessica De Long¹, Travis B Sullivan¹, John Humphrey², Tanya Logvinenko¹, Kelly A Summerhayes¹, Spencer Kozinn¹, Niall Harby¹, Ian C Summerhayes^{1,2}, John A Libertino¹, Antonia H Holway¹, Kimberly M Rieger-Christ^{1,2}

Кроме этого мы предлагаем специализированные тесты для онкологии



MammaPrint

MammaPrint представляет собой диагностический тест для оценки метастазирования при опухоли молочной железы. И помогает врачам подобрать химиотерапию. Тест MammaPrint основан на анализе экспрессии 70-генов в образце опухоли.



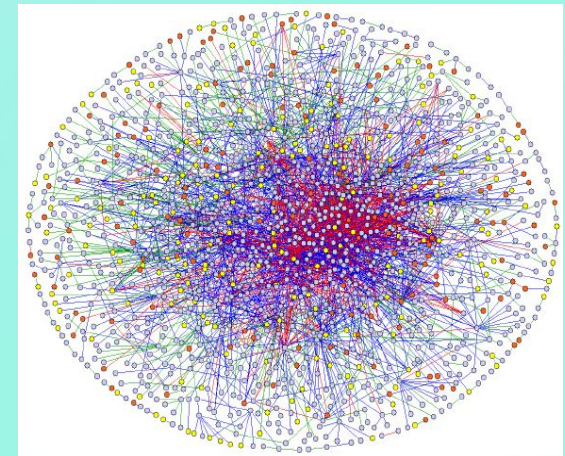
Oncotype DC

Oncotype DX, является диагностическим тестом, который количественно оценивает вероятность рецидива заболевания у женщин с ранними стадиями HER+ рака молочной железы (прогностическое значение) и оценивает вероятную выгоду от некоторых видов химиотерапии (терапевтическое значения). В настоящее время разработаны также тесты для рака кишечника и рака простаты



ПОНКЦ

Индивидуализированный крупномасштабный скрининг экспрессии генов позволяет подобрать наиболее эффективную стратегию лечения и понять причину развития заболевания на молекулярном уровне



Персонификация лекарственной терапии

Правильная доза

правильного препарата

правильному пациенту в

правильных момент времени

Примерно для 80 препаратов проведение фармакогенетических тестов рассматривается как желательное или крайне желательное для определения возможности назначения, подбора дозировки, определения эффективности и прогнозирования побочных эффектов

<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>



Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF–UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

The present article summarizes the discussions of the 3rd European Science Foundation–University of Barcelona (ESF–UB) Conference in Biomedicine on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics, which was held in June 2010 in Spain. It was focused on practical applications in routine medical practice. We provide practical recommendations for ten different clinical situations, that have either been approved or not approved by regulatory agencies. We propose some comments that might accompany the results of these tests, indicating the best drug and doses to be prescribed. The discussed examples include *KRAS*, cetuximab, panitumumab, *EGFR*–gefitinib, *CYP2D6*–tamoxifen, *TPMT*–azathioprine–6-mercaptopurine, *VKORC1/CYP2C9*–warfarin, *CYP2C19*–clopidogrel, *HLA-B*5701*–abacavir, *HLA-B*5701*–flucloxacillin, *SLCO1B1*–statins and *CYP3A5*–tacrolimus. We hope that these practical recommendations will help physicians, biologists, scientists and other healthcare professionals to prescribe, perform and interpret these genetic tests.

KEYWORDS: adverse drug reaction · azathioprine · cetuximab · clopidogrel · gefitinib · genetic testing · pharmacogenetics · statins · tacrolimus · tamoxifen · warfarin

Health Technology Assessment 2011; Vol. 15; No. 33
ISSN 1366-5278

The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for *CYP2D6* for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review

N Fleeman, C Martin Saborido, K Payne, A Boland, R Dickson, Y Dundar, A Fernández Santander, S Howell, W Newman, J Oyee and T Walley

Варфарин

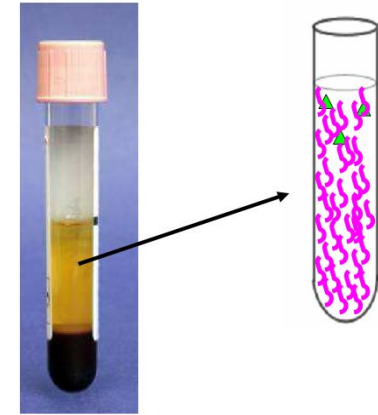
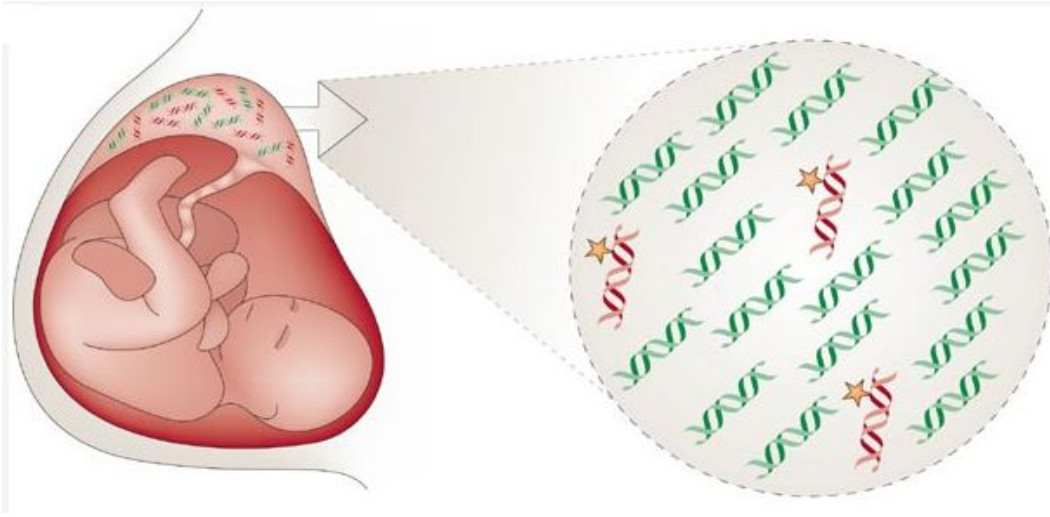
Выбор начальной дозы варфарина у пациентов с тромбозами (ТЭЛА, тромбозы глубоких вен и другие венозные тромбозы, артериальные тромбозы, включая эмболический инсульт) и у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (постоянная форма фибрилляции предсердий, протезированные клапаны, послеоперационный период, в т. ч. в ортопедической практике).

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять:

CYP2 C9*2 (rs1799853) и CYP2 C9*3 (rs1057910)- аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2 C9 (кодирует основной фермент биотрансформации варфарина)/

Полиморфный маркер G3673 A (rs9923321) гена VKORC1 (кодирует молекулу-мишень для варфарина — субъединицу 1 витамин К эпноксидредуктазного комплекса).

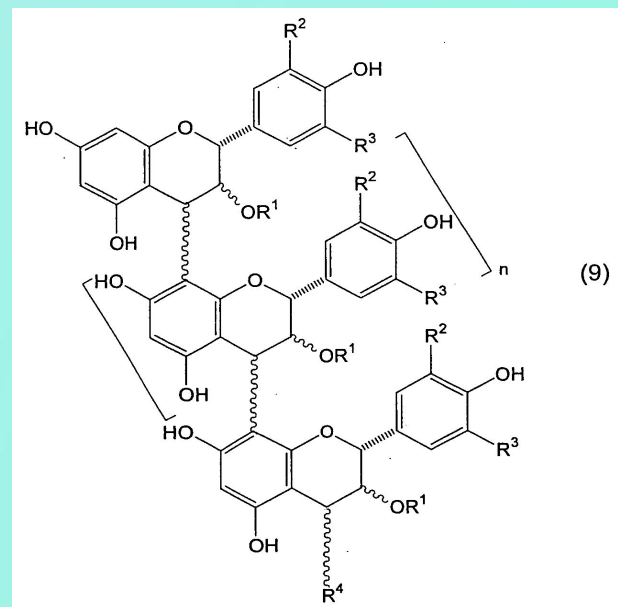
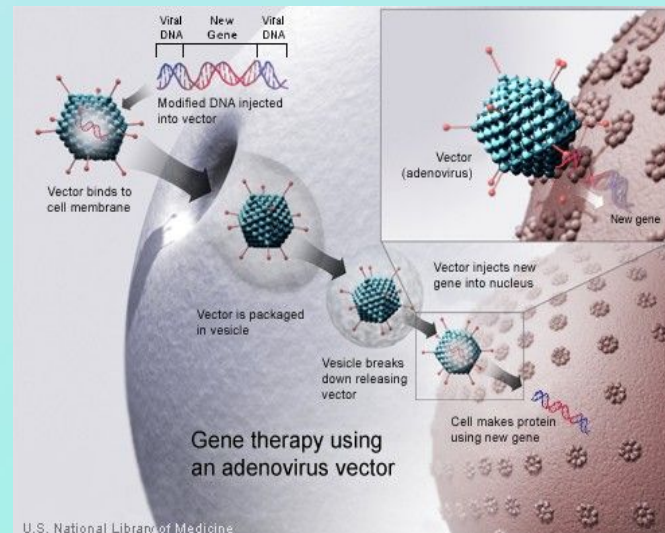
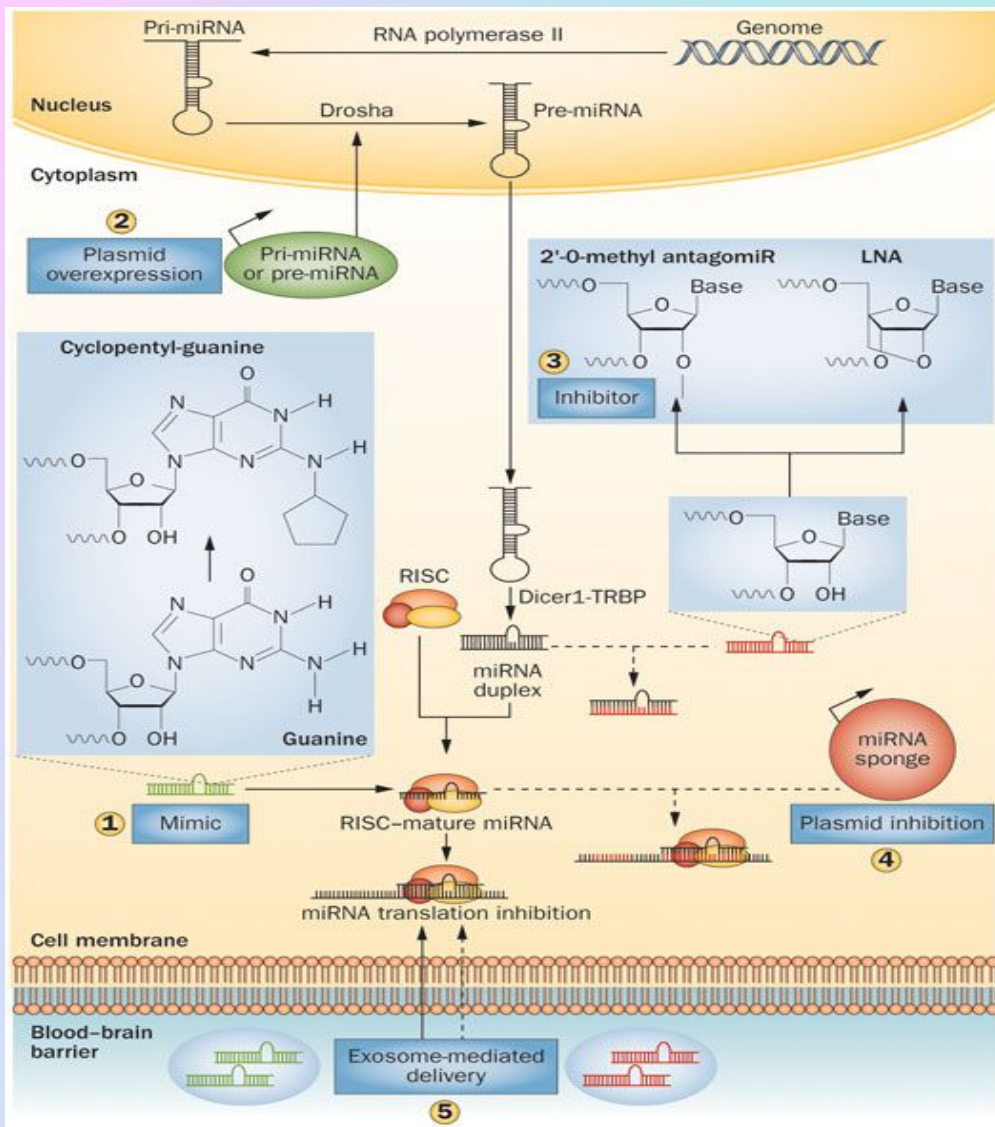
Генотип VKORC1	Генотип CYP2 C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
AG	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг



Появление фетальной ДНК в материнском кровотоке происходит при нормальных плацентарных процессах, приводящих к гибели клеток, в следствии чего выбрасываются фрагменты хромосом, большинство из которых 150 - 300 пар оснований. Доля фетальной ДНК из материнской крови увеличивается, в процессе беременности и составляет около 5% - 15% от тотальной внеклеточной ДНК в течение первого и второго триместра.

Исследование фетальной ДНК может быть достоверно уже на седьмой неделе беременности. Циркуляционный ДНК быстро исчезают из крови матери после родов, за исключением случаев, когда остаются небольшие количества, в том числе клетки плода. Недавно было обнаружено, что весь геном плода в виде фетальной ДНК, присутствует материнской крови.

Разработка новых препаратов и методов их доставки к поврежденным клеткам. Онкология, вирусология, сердечно-сосудистые заболевания, неврология, гепатология и другие.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Абрамов Александр Андреевич
arhelios@yandex.ru