

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

УТВЕРЖДАЮ»
И.о. декана медико-биологического факультета
Шимановский Н.Л. 

«29» августа 2016 г.

АННОТАЦИЯ РАБОЧЕЙ ПРОГРАММЫ ДИСЦИПЛИНЫ
«ФАРМАКОГЕНОМИКА»

Направление подготовки (специальность): 30.05.01 Медицинская биохимия

Направленность образовательной программы (профиль) Медицинская биохимия

Форма обучения: очная

Москва 2016

При разработке рабочей программы учебной дисциплины в основу положены:

- 1) ФГОС ВО по специальности 30.05.01 Медицинская биохимия, утвержденный Министерством образования и науки РФ «11» августа 2016 года № 1013
- 2) Учебный план по специальности 30.05.01 Медицинская биохимия

Составители:

Шимановский Н.Л., д.м.н., чл.-корр. РАН,
зав. кафедрой

 /

Огурцов С.И., к.м.н., доцент

 /

Ответственный рецензент:

Козлов И.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармако-
логии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России

Рабочая программа дисциплины рассмотрена и одобрена на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В.Сергеева, протокол № 1 от «29» августа 2016 г.

Заведующий кафедрой



/Шимановский Н.Л./

Рабочая программа дисциплины рассмотрена и одобрена Советом Медико-биологического факультета, протокол № 1 от «29» августа 2016 г.

Председатель Совета факультета



/Шимановский Н.Л./

1. Цель освоения дисциплины:

развитие у будущих специалистов комплексного мышления, позволяющего выявлять генетические причины индивидуальной чувствительности пациента к лекарственным средствам, что позволит быстрее освоить существующие тесты определения наследственных факторов, определяющих эффективность и переносимость лекарственных веществ, и разрабатывать новые лекарственные соединения в соответствии с прогрессом современной генетики и фармакологии. Цель освоения учебной дисциплины соответствуют общим целям ООП Университета.

2. Задачи, решаемые в ходе освоения программы дисциплины:

- обучение студентов знаниям о биохимических маркерах индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных веществ и генов рецепторов лекарственных веществ;
- изучение студентами биологической роли мутаций различных генов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ;
- знакомство студентов с методологией экспериментальных фармакогенетических исследований, принципами экстраполяции их результатов на человека;
- формирование у студентов представлений о перспективах генотерапии.

3. Место дисциплины в структуре ООП:

Учебная дисциплина изучается в 11 семестре.

4. Перечень разделов и (или) тем дисциплины и их дидактическое содержание:

№ п/п	№ компетенции	Наименование раздела (темы) дисциплины	Содержание раздела (темы) в дидактических единицах
1	2	3	4
1. Фармакогеномика как основа персонализированной фармакотерапии и поиска новых лекарственных веществ. Общие вопросы фармакогеномики			
1.	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Фармакогеномика – предмет, цели и задачи. Фармакогенетика и фармакогеномика. Генотипирование и персонализированная терапия. Методы фармакогенетики	Фармакогенетика и фармакогеномика. Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Основные методологические подходы фармакогеномики и ее научно-практические задачи. Типирование, маркеры. Медико-генетические, биохимические, фармакологические методы, используемые в фармакогеномике. Возможности и ограничения методов генотипирования. Моногенный и полигенный контроль эффектов лекарственных средств. Наследственная зависимость фармакокинетических и фармакодинамических процессов. Методология экспериментальных фармакогенетических исследований.
2.	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Перспективы использования фармакогенетических исследований в клинике. Разработка лекарственных веществ на основе антисмысловых	Возможности регуляции функции гена. Область поиска. Примеры разработок. Проблемы экспериментальной оценки и направленного транспорта. Применимость опытов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> при разработке исследования фармакокинетики. Критерии фармакологических решений. Методы генной терапии. Векторы, используемые для проникновения генов в клетки. Перспективы развития методов генной терапии и их внедрения в клинику.

		последовательностей нуклеотидов. Генная терапия.	
3	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Генетический контроль транспорта лекарственных веществ	Основные представители транспортных систем, принимающих участие в переносе лекарственных веществ и их метаболитов через клеточные мембраны. Р-гликопротеин, его строение и функционирование. Лекарственные средства, транспортируемые с участием Р-гликопротеина. Полиморфные формы Р-гликопротеина.. Влияние полиморфизма генов транспортных белков на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ. Важность выявления аллельных вариантов генов транспортных белков в проведении эффективной и безопасной фармакотерапии.
4	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Генетический контроль метаболизма лекарственных веществ и их	<p>Метаболизм лекарственных соединений. Цитохром Р-450, его структура и функции, основные свойства этого фермента. Гидроксилирование субстратов на цитохроме Р-450.</p> <p>Генетический полиморфизм изоферментов суперсемейства цитохромов Р-450. Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛВ. Метаболическое отношение как фенотипический показатель скорости метаболизма лекарственного вещества у конкретного индивида. «Быстрые», «медленные» и «сверхбыстрые» метаболитаторы. Роль фенотипирования в проведении эффективной и безопасной фармакотерапии. Индукторы и ингибиторы основных изоформ цитохрома Р-450. Их роль при комбинированном применении лекарственных веществ. Практическое значение фенотипирования индивидуумов по изоферментам цитохрома Р-450</p> <p>N-ацетилирование.. Генетические различия в способности к ацетилированию. Мутантные формы N-ацетилтрансферазы. Этнические различия. Распространенность в популяциях. Проявление лекарственного эффекта у быстрых и слабых ацетиляторов. Роль полиморфизма ацетилирования в патогенезе заболеваний. Методы типирования.</p> <p>Фармакогенетика метилирования. Лекарственные средства, эффективность которых зависит от реакции метилирования. Индивидуальные реакции и побочные эффекты. Эндогенные субстраты, значение для патогенеза заболеваний. Методы типирования.</p> <p>Биотрансформация этанола и других спиртов. Полиморфизм ферментов, его значение для проявления токсического действия спиртов и альдегидов. Активность ферментов и потребление этанола, методы их типирования.</p> <p>Полиморфизм параоксон/арилэстеразы., фармакологическое и токсикологическое значение полиморфизма фермента. Молекулярная генетика. Методы типирования и его целесообразность для профессионального отбора.</p> <p>Фармакогенетика реакций конъюгации. Полиморфизм</p>

			трансфераз. Молекулярная генетика атипичных форм. Наследование, распространенность. Методы типирования.
2. Частные вопросы фармакогеномики			
5	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Фармакогенетические аспекты мутагенеза и регуляции окислительного стресса.	<p>Образование свободно-радикальных молекул. Генетические различия активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Экспериментальные модели. Популяционные исследования. Зависимость мутагенного действия от фенотипа антиоксидантной системы. Риск онкологических заболеваний.</p> <p>Антиоксиданты. Витамины и их комплексы. Синтетические антиоксиданты. Эндогенные механизмы защиты генома. Фармакологические подходы к созданию средств защиты генома от действия средовых мутагенов.</p> <p>Фенотипы антиоксидантных систем и развитие заболеваний. Типирование, его целесообразность для рационализации фармакотерапии и профессионального отбора.</p>
6	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Фармакогенетика эмоционально-стрессовых реакций	<p>Центральные механизмы формирования индивидуальных реакций на эмоциональный стресс. Нейромедиаторные различия ответов. Типирование реакций на эмоциональный стресс по комплексу параметров. Различия в эффектах бензодиазепиновых транквилизаторов у животных с активной и пассивной реакцией на эмоциональный стресс. Бензодиазепиновая проба. Обоснование необходимости ориентации психофармакологического воздействия на определенный фенотип эмоционально-стрессового ответа. Психостимуляторы, генетическая нечувствительность к фенилалкиламинам.</p> <p>Концепция селективного анксиолитика. Афобазол, ладастен – анксиолитики, ориентированные на пассивный фенотип эмоционально-стрессового ответа.</p> <p>Инбредные модели для имитации генетически контролируемых типов ответов на эмоциональный стресс.</p>
7	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Фармакогенетика нейрорецепторов	<p>β-адренорецепторы. Установленные мутации. Этнические различия. Связь с характером гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Эффекты антиастматических средств. Целесообразность генотипирования.</p> <p>Рецепторы и резистентность к инсулину. Примеры генетических нарушений рецептора. Клинические проявления. Генотипирование.</p> <p>Злокачественная гипертермия. Фторотан. Наследование предрасположенности к развитию токсического эффекта. Молекулярная генетика. Фармакологические альтернативы.</p> <p>Резистентность к вазопрессину. Наследственный несахарный диабет. V2 рецепторы почечного канала. Молекулярная генетика. Мутации. Типирование. Перспективы фармакотерапии.</p> <p>Антиандрогены и рак простаты. Клинические проявления. Стимуляция опухолевого роста эстрогенами, простагенами, антиандрогенами. Молекулярно-генетические</p>

			<p>исследования мутаций.</p> <p>Рецепторы эстрогенов, резистентность к эстрогенам. Мутации рецептора эстрогенов. Клинические проявления. Изменения чувствительности, инверсия эффектов антиэстрогенов. Типирование. Учет мутаций при фармакотерапии</p>
8	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Клиническая-фармакогеномика непрямыа антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств.	<p>Генетические факторы, влияющие на терапию непрямыми антикоагулянтами. Влияние носительства аллельных вариантов гена CYP2C9 (CYP2C9*1, CYP2C9*2 и CYP2C9*3) на фармакокинетику, антикоагулянтный эффект, развитие кровотечений и особенности режима дозирования непрямыа антикоагулянтов. Роль полиморфизма гена, кодирующего субъединицу фермента витамин К-эпоксидредуктазы в фармакодинамике непрямыа антикоагулянтов. Генетические полиморфизмы CYP2C9 и VKORC1 как основные генетические факторы, требующие учета при выборе режимов дозирования непрямыа антикоагулянтов. Алгоритмы выбора режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования. Рекомендованные суточные дозы варфарина с учетом результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9.</p> <p>Влияние носительства аллельных вариантов гена CYP2C19 (CYP2C19*1, CYP2C19*2 и CYP2C19*3) на фармакокинетику, антитромбоцитарный эффекты, клопидогрела. Схемы назначения и особенности применения клопидогрела в зависимости от результатов генотипирования. Перспективы создания новых антитромбоцитарных препаратов. Молекулярные мишени действия новых перспективных антитромбоцитарных препаратов прасугрел и тикагрелор</p>
9	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Фармакогенетика терапии дислипидемии и гипертонической болезни	<p>Генетические основы дифференцированного эффекта липидоснижающего действия статинов: транспортер органических анионов - ген <i>slco1b1(p155t)</i>; 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза (<i>snp12</i> или <i>snp29</i>); печеночная липаза; полиморфизм генов апобелков; эффективность превращения холестерина в желчные кислоты в зависимости от полиморфизма гена <i>sur7a1</i>; белок, переносящий эфиры холестерина; микросомальный триглицеридтранспортный белок. Антиоксидантные свойства статинов. Влияние статинов на повышение уровня мРНК гена eNOS. противовоспалительный эффект статинов. Гены, отвечающие за фармакокинетику статинов. Регуляторные факторы. Влияние статинов на факторы свертывания крови и адгезию тромбоцитов. Факторы ремоделирования сердца и сосудов.</p> <p>Полиморфизм генов, продукты которых взаимодействуют с лекарствами, используемыми для лечения артериальной гипертензии, или определяют их биодоступность и время полувыведения. Молекулярно-биологический и фармацевтический список генов-кандидатов. Негенетические факторы, которые могут существенно изменить</p>

			<p>отношения между генетическими факторами и кровяным давлением. Транскриптом клеток крови. Роль неспецифического воспаления сосудистой стенки в патогенезе артериальной гипертензии. Мониторирование течения болезни с помощью изучения транскриптома клеток крови. Связь полиморфизма генов из предвзятого списка и ГБ: I/D-полиморфизм гена АПФ (Ins>DelIntron 16); полиморфизм гена ангиотензиногена (Met>ThrCodon 235); полиморфизм гена рецептора АТII- AT1R; полиморфизм эндотелиальной нитроксидсинтазы; полиморфизм рецептора витамина D; полиморфизм цитохрома P-450; полиморфизм гена MDR1(ABCB1); полиморфизм гена бета 1 адренорецептора (Gly>ArgCodon 389); полиморфизм гена рецептора пролифератора пероксисом. Принципиальные пути внедрения достижений фармакогенетики терапии гипертонической болезни в реальную клиническую практику.</p>
10	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Фармакогенетическое обоснование выбора противоопухолевой терапии.	<p>Фармакогенетические тесты, используемые в клинической практике для индивидуализации фармакотерапии опухолей. Фармакогенетическая предрасположенность. Предрасполагающее значение в отношении онкологических заболеваний полиморфных ферментов - MPO, SULT и MTHFR. Основные тенденции в развитии лекарственного лечения злокачественных опухолей. Гормональная противоопухолевая терапия. Роль определения рецепторов прогестерона и эстрадиола. Наследственные синдромы гормональной резистентности.</p> <p>Химиотерапия. Преимущества и недостатки. Мультилекарственная резистентность опухолевых клеток – основная причина низкой эффективности химиотерапии.</p>
11	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Фармакогенетические аспекты клинического использования холинергических средств.	<p>Строение холинергического синапса. Строение Н-холинорецептора. Врожденный миастенический синдром. Быстрые и медленноканальные синдромы, молекулярные механизмы их развития. Пре- и постсинаптические генетические нарушения холинергического синапса, значение их разновидностей для фармакогенетического обоснования терапии. Генетические варианты Н-холинорецептора. Генетические дефекты концевой пластинки нервных окончаний в скелетной мускулатуре. Генетические нарушения холинацетилтрансферазы, связь с развитием миастении. Фармакогенетические предпосылки использования антихолинэстеразных средств в терапии миастении. Роль полиморфизма ацетилхолинэстеразы в развитии миастении. Виды холинэстераз. Необходимость генетического типирования полиморфизмов сывороточной холинэстеразы. Генетические варианты холинэстеразы, частота распространения дефектных вариантов. Фармакогенетические особенности действия суксаметония, связанные с полиморфизмом генов холинэстеразы. Полиморфизм гена апополипротеина АРОЕ4 в прогнозе эффективности антихолинэстеразных средств при болезни Альцгеймера.</p>

12	ОК-5; ОПК-1, ОПК-6; ПК-13	Фармакогенетические предпосылки клинического использования психотропных средств	Частота развития шизофрении и маниакально-депрессивного психоза в популяции. Фармакогенетическое значение. Связь эффективности и токсичности антидепрессантов с полиморфизмом генов цитохрома P450. Полиморфизм CYP2D6 и его значение для фармакогенетики психотропных средств. Влияние полиморфизма генов дофаминовых рецепторов на эффективность антипсихотических средств. Полиморфизм серотониновых рецепторов. Связь полиморфизма локуса HTTLPR с активностью переносчика серотонина, значение для прогноза эффективности антидепрессантов. Ассоциация увеличения массы тела при назначении нейролептиков с наличием цитозина вместо тимина в позиции -759 промотера гена серотонинового 5-HT2C-рецептора. Связь подтипов рецептора дофамина с риском развития дискинезии при использовании антипсихотических средств. Генетические варианты системы ГАМК.
----	------------------------------------	---	---

5. Общая трудоемкость дисциплины: 3 зачетных единицы (108 часов).