Министерство здравоохранения Российской Федерации

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)**

Медико-биологический факультет

**«УТВЕРЖДАЮ»
Декан медико-
биологического факультета
д-р биол. наук, проф.**

_____ **Е.Б. Прохорчук**

«31» августа 2020 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

С.1.В.О.5 ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

**для образовательной программы высшего образования -
программы специалитета
по специальности
30.05.03 Медицинская кибернетика**

Москва 2020г.

Настоящая рабочая программа дисциплины С.1.В.О.5 «Основы персонализированной медицины» (Далее – рабочая программа дисциплины), является частью программы специалитета по специальности 30.05.03 Медицинская кибернетика.

Направленность (профиль) образовательной программы: Медицинская кибернетика.

Форма обучения: очная.

Рабочая программа дисциплины подготовлена совместно кафедрами иммунологии МБФ и молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, авторским коллективом под руководством Шимановского Н.Л., чл.-корр. РАН, д-ра мед. наук, профессора и Ганковской Л.В., д-ра мед. наук, профессора

Составители:

№ п.п.	Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, ученое звание	Занимаемая должность	Основное место работы	Подпись
1	Шимановский Н.Л.	чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор	зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева	ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России	
2	Ганковская Л. В.	д-р мед. наук, профессор	зав. каф. иммунологии МБФ	ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России	
3	Свитич О. А.	чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, доцент	профессор каф. иммунологии МБФ	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»	
4	Огурцов С.И.	канд. мед. наук, доцент	доцент кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. Акад. П.В. Сергеева	ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России	

Рабочая программа дисциплины рассмотрена и одобрена на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. Акад. П.В. Сергеева (протокол № 1 от «27» августа 2020 г.).

Рабочая программа дисциплины рассмотрена и одобрена на заседании кафедры иммунологии МБФ (протокол № 13 от «27» апреля 2020 г.).

Рабочая программа дисциплины рекомендована к утверждению рецензентами:

№ п.п.	Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, ученое звание	Занимаемая должность	Основное место работы	Подпись
1	Щербо С.Н.	д-р мед. наук, профессор	зав. каф. КЛД ФДПО	ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России	

Рабочая программа дисциплины рассмотрена и одобрена советом медико-биологического факультета, протокол № 1 от «31» августа 2020 г.

Нормативно-правовые основы разработки и реализации рабочей программы дисциплины:

1) Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 30.05.03 Медицинская кибернетика, утвержден приказом Министра образования и науки Российской Федерации от 12 сентября 2016 г. № 1168.

2) Общая характеристика образовательной программы.

3) Учебный план образовательной программы.

4) Устав и локальные акты Университета.

© Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

1. Общие положения

1.1. Цель и задачи освоения дисциплины

1.1.1. Целью освоения дисциплины «Основы персонализированной медицины» является формирование у будущих специалистов персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике заболеваний на основе данных о молекулярно-генетических особенностях организма.

1.1.2. Задачи, решаемые в ходе освоения программы дисциплины:

- ознакомление с методами персонализированной медицины;
- изучение студентами болезней иммунной системы и генов предрасположенности (включая, гены системы цитокинов, гены метаболизма, гены системы оксида азота и др); изучение студентами главного комплекса гистосовместимости–HLA и ассоциации с заболеваниями человека;
- развитие комплексного мышления, позволяющего выявлять генетические причины индивидуальной чувствительности пациента к лекарственным средствам
- 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;
- обучение студентов методологии экспериментальных фармакогенетических исследований, принципам экстраполяции данных на человека;
- формирование у студентов представлений о возможностях и ограничениях методов гено- и фенотипирования, перспективах генотерапии.

1.2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина «Основы персонализированной медицины» изучается в 11 семестре и относится к вариативной части блока С.1 Дисциплины (модули). Является обязательной дисциплиной.

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 з.е.

Для успешного освоения настоящей дисциплины обучающиеся должны освоить следующие дисциплины: Иностранный язык; Латинский язык; Математическая статистика; Информатика, медицинская информатика; Неорганическая и органическая химия; Физическая химия; Биология; Морфология: анатомия человека, гистология, цитология; Физиология; Микробиология, вирусология; Общая патология (патологическая анатомия, патологическая физиология); Иммунология; Фармакология; Биохимия.

Знания, умения и опыт практической деятельности, приобретенные при освоении настоящей дисциплины, необходимы при прохождении производственной практики «преддипломная, научно-исследовательская работа», а также выполнения «выпускной квалификационной работы».

2. Содержание дисциплины

№ п/п	Шифр компетенции	Наименование раздела, темы дисциплины	Содержание раздела и темы в дидактических единицах
1	2	3	4
1.	ОК-5, ОПК-1, ОПК-7, ПК-4	Раздел 1. Основы персонализированной медицины	
		Тема 1. Введение в персонализированную медицину	Введение в персонализированную медицину Методы анализа генетического полиморфизма (ПЦР в реальном времени, секвенирование, пиросеквенирование) Генетические маркеры, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями
2.		Тема 2. Основы вариабельности иммунной системы	Основы вариабельности иммунной системы: клональное разнообразие распознающих рецепторов Т- и В-лимфоцитов, полиморфизм генов врожденного иммунитета, полиморфизм генов HLA-системы. Ассоциация аллелей HLA с заболеваниями человека.
3.		Тема 3. Болезни иммунной системы и гены предрасположенности	Болезни иммунной системы и гены предрасположенности (включая, гены системы цитокинов, гены метаболизма, гены системы оксида азота и др). Бронхиальная астма, атопический дерматит, гены предрасположенности. Молекулярно-генетические механизмы первичных иммунодефицитов. Иммунология репродукции, генетические аспекты. Генетические основы иммуногематологии
	ОК-5, ОПК-1, ОПК-7, ПК-4	Раздел 2. Фармакогеномика как основа персонализированной фармакотерапии. Частные вопросы персонализированного подхода к фармакотерапии	
4.		Тема 4. Фармакогеномика – предмет, цели и задачи. Фармакогенетика и фармакогеномика. Генотипирование и персонализированная терапия. Методы фармакогенетики Перспективы использования фармакогенетических исследований в клинике. Разработка лекарственных веществ на основе антисмысловых последовательностей нуклеотидов. Генная терапия.	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 гено- и фенотипирования. Моногенный и полигенный контроль эффектов лекарственных средств. Наследственная зависимость фармакокинетических и фармакодинамических процессов. Методология экспериментальных фармакогенетических исследований. Возможности регуляции функции гена. Область поиска. Примеры разработок. Проблемы экспериментальной оценки и направленного транспорта. Применимость опытов in vitro и in vivo при разработке исследований фармакокинетики. Критерии фармакологических решений. Методы генной терапии. Векторы, используемые для проникновения генов в клетки. Перспективы развития методов генной терапии и их внедрения в клинику.
5.		Тема 5. Генетический контроль транспорта лекарственных веществ и их метаболизма	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

			<p>белков в проведении эффективной и безопасной фармакотерапии.</p> <p>Метаболизм лекарственных соединений. Цитохром P-450, его структура и функции, основные свойства этого фермента. Гидроксилирование субстратов на цитохромоме P-450.</p> <p>Генетический полиморфизм изоферментов суперсемейства цитохромов P-450.</p> <p>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 P-450. Их роль при комбинированном применении лекарственных веществ. Практическое значение фенотипирования индивидуумов по изоферментам цитохрома P-450 N-ацелирование.. Генетические различия в способности к ацелированию. Мутантные формы N-ацелилтрансферазы. Этнические различия.</p> <p>Распространенность в популяциях. Проявление лекарственного эффекта у быстрых и слабых ацелиаторов. Роль полиморфизма ацелирования в патогенезе заболеваний. Методы типирования. Фармакогенетика метилирования. Лекарственные средства, эффективность которых зависит от реакции метилирования. Индивидуальные реакции и побочные эффекты. Эндогенные субстраты, значение для патогенеза заболеваний. Методы типирования. Биотрансформация этанола и других спиртов. Полиморфизм ферментов, его значение для проявления токсического действия спиртов и альдегидов. Активность ферментов и потребление этанола, методы их типирования. Полиморфизм параоксон/арилэстеразы., фармакологическое и токсикологическое значение полиморфизма фермента. Молекулярная генетика. Методы типирования и его целесообразность для профессионального отбора. Фармакогенетика реакций конъюгации. Полиморфизм трансфераз. Молекулярная генетика атипичных форм. Наследование, распространенность. Методы типирования.</p>
6.		<p>Тема 6. Фармакогенетические аспекты мутагенеза и регуляции окислительного стресса.</p>	<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. Антиоксиданты. Витамины и их комплексы. Синтетические антиоксиданты. Эндогенные механизмы защиты генома. Фармакологические подходы к созданию средств защиты генома от действия средовых мутагенов. Фенотипы антиоксидантных систем и развитие заболеваний. Типирование, его целесообразность для рационализации фармакотерапии и профессионального отбора.</p>

7.		<p>Тема 7. Фармакогенетика эмоционально-стрессовых реакций</p>	<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 психофармако-логического воздействия на определенный фенотип эмоционально-стрессового ответа. Психостимуляторы, генетическая нечувствительность к фенилалкиламинам. Концепция селективного анксиолитика. Афобазол, ладастен – анксиолитики, ориентированные на пассивный фенотип эмоционально-стрессового ответа. Инбредные модели для имитации генетически контролируемых типов ответов на эмоциональный стресс.</p>
8.		<p>Тема 8. Фармакогенетика нейрорецепторов</p>	<p>β-адренорецепторы. Установленные мутации. Этнические различия. Связь с характером гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Эффекты антиастматических средств. Целесообразность генотипирования. Рецепторы и резистентность к инсулину. Примеры генетических нарушений рецептора. Клинические проявления. Генотипирование. Злокачественная гипертермия. Фторотан. Наследование предрасположенности к развитию токсического эффекта. Молекулярная генетика. Фармакологические альтернативы. Резистентность к вазопрессину. Наследственный несахарный диабет. V2 рецепторы почечного канала. Молекулярная генетика. Мутации. Типирование. Перспективы фармакотерапии. Антиандрогены и рак простаты. Клинические проявления. Стимуляция опухолевого роста эстрогенами, простагенами, антиандрогенами. Молекулярно-генетические исследования мутаций. Рецепторы эстрогенов, резистентность к эстрогенам. Мутации рецептора эстрогенов. Клинические проявления. Изменения чувствительности, инверсия эффектов антиэстрогенов. Типирование. Учет мутаций при фармакотерапии.</p>
9.		<p>Тема 9. Клиническая фармакогенетика непрямых антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств.</p>	<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 непрямых антикоагулянтов. Роль полиморфизма гена, кодирующего субъединицу фермента витамин К-эпоксидредуктазы в фармакодинамике непрямых антикоагулянтов. Генетические поли-морфизмы CYP2C9 и VKORC1 как основные генетические факторы, требующие учета при выборе режимов дозирования непрямых антикоагулянтов. Алгоритмы выбора режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования. Рекомендованные суточные дозы варфарина с учетом результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9. Влияние носительства аллельных вариантов гена CYP2C19 (CYP2C19*1, CYP2C19*2 и CYP2C19*3) на</p>

		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
10.	Тема 10. Фармакогенетика терапии дислипидемии и гипертонической болезни	<p>Генетические основы дифференцированного эффекта липидснижающего действия статинов: транспортер органических анионов - ген <i>slco1b1</i>(p155t); 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим а редуктаза (<i>snr12</i> или <i>snr29</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. Полиморфизм генов, продукты которых взаимодействуют с лекарствами, используемыми для лечения АГ, или определяют их биодоступность и время полувыведения. Молекулярно-биологический и фармацевтический список генов-кандидатов. Негенетические факторы, которые могут существенно изменить отношения между генетическими факторами и кровяным давлением. Транскриптом клеток крови. Роль неспецифического воспаления сосудистой стенки в патогенезе АГ. Мониторинг течения болезни с помощью изучения транскриптома клеток крови. СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ из предвзятого списка и ГБ: I/D-полиморфизм гена АПФ (<i>Ins>Del</i> Intron 16); полиморфизм гена ангиотензиногена (<i>Met>Thr</i> Codon 235); полиморфизм гена рецептора АТII- АТ1R; полиморфизм нитроксидсинтазы эндотелиальной; полиморфизм рецептора витамина D; полиморфизм цитохрома P-450; полиморфизм гена MDR1(ABCB1); полиморфизм гена бета 1 адренорецептора (<i>Gly>Arg</i> Codon 389); полиморфизм гена рецептора пролифератора пероксисом. Принципиальные пути внедрения достижений фармакогенетики терапии гипертонической болезни в реальную клиническую практику.</p>
11.	Тема 11. 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. Химиотерапия. Преимущества и недостатки. Мультилекарственная резистентность опухолевых</p>

		клеток – основная при-чина низкой эффективности химиотерапии.
12.	Тема 12. Фармакогенетические аспекты клинического использования холинергических средств.	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 аполилопротеина АРОЕ4 в прогнозе эффективности антихолинэстеразных средств при болезни Альцгеймера.
13.	Тема 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 Р450. Полиморфизм СYP2D6 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.

3. Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 з.е.